MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIŢANU"

Vlada-Tatiana DUMBRAVA
Iulianna LUPAŞCO
Inna VENGHER
Elena BEREZOVSCAIA

Ficatul și hormonii:
de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice



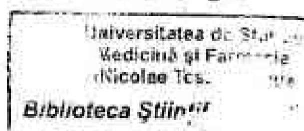
Chişinău, 2016

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

Vlada-Tatiana DUMBRAVA
Iulianna LUPAȘCO
Inna VENGHER
Elena BEREZOVSCAIA

FICATUL ȘI HORMONII:
de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice



Chișinău, 2016

CZU:

Examinat și aprobat spre editare de Consiliul științific de profil "Medicină internă", pe lângă Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (Proces-verbal nr. 4 din 30 aprilie 2015)

Autorii:
Vlada-Tatiana DUMBRAVA, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Om Emerit al RM
Iulianna LUPAȘCO, doctor în medicină, conferențiar cercetător
Inna VENGHER, doctor în medicină, cercetător științific superior
Elena BEREZOVSCAIA, cercetător științific

Recenzenți: Dan Lucian Dumitrașcu, doctor în medicină, profesor universitar
(șef Catedra medicina internă, Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca)

Zinaida Anestiadi, doctor habilitat în medicină, profesor universitar
(Clinica Endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău)

Redactor: Silvia Donici

Monografia este consacrată problemelor actuale ale hepatologiei – bolilor cronice difuze ale ficatului (hepatopatii, steatoză hepatică, ciroză hepatică) și hepatitelor cronice. În lucrare sunt prezentate rezultatele examenului profilactic clinic și de laborator a 1451 de persoane, locuitori ai Republicii Moldova, care se considerau aparent sănătoși. A fost determinată prevalența maladiilor cronice ale ficatului și a patologiilor extrahepatice endocrine. A fost studiat profilul hormonal (axele hipofizar-adrenală, hipofizar-gonadală, funcția hormonală a suprarenalelor, endocrină a pancreasului și a glandei tiroide). Au fost elaborate criterii diagnostice și de diagnostic diferențial al dereglărilor hormonale în diferite boli cronice ale ficatului. Este prezentată o revistă detaliată a literaturii relevante în domeniul abordat.

Monografia poate fi utilă medicilor clinicieni de profil internist.

Descrierea Cip a Camerei Naționale a Cărții

Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice / Vlada-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lupașco, Inna Vengher [et al.] ; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Chișinău : S. n., 2016 (Tipogr. "Print-Caro"). – 203 p.

Introd. paral.: lb. rom., engl., rusă. – Bibliogr. la sfârșitul art. – 155 ex.

ISBN 978-9975-56-404-5.

616.36+612.018

F 48

Cuprins

INTRODUCERE

Bolile cronice difuze ale ficatului reprezintă una dintre cele mai importante problemele ale hepatologiei moderne. Conform datelor OMS din 2014, R. Moldova ocupă primul loc printre țările europene după prevalența hepatitelor cronice virală și indicele mortalității prin ciroze hepatice. Cirozele hepatice reprezintă a treia cauză de deces în structura mortalității populației adulte din republică, după patologia cardiovasculară și cea oncologică. O particularitate a patologiei hepatice de diferită etiologie este evoluția adesea asimptomatică, ceea ce duce la un diagnostic tardiv și tratament neadecvat. Factorii, ce determină frecvența înaltă și evoluția rapidă a bolilor cronice difuze hepatice, nu sunt elucidați pe deplin.

În acest context, o atenție sporită se acordă revistei literaturii privind rolul hormonilor în organismul uman, influenței lor asupra proceselor hepatice de bază, elucidării interrelației dintre hormoni și sistemul enzimatic.

În monografie sunt prezentate datele frecvenței patologiei hepatice în lume și în R. Moldova și interrelația BCDF cu statutul hormonal. Autorii prezintă datele proprii acumulate în timpul screening-ului profilactic efectuat în diferite raioane ale republicii (circa 1500 de persoane care se considerau practic sănătoși la momentul investigării). A fost studiat și profilul hormonal al bolnavilor cu diferite forme ale patologiei hepatice depistate în timpul investigațiilor. În toate grupele de bolnavi și în lotul de control a fost studiat profilul hormonal care a reflectat diferite funcții endocrine: hipofizar-gonadică, funcția glandei tiroide, suprarenalelor, funcția endocrină a pancreasului.

O particularitate a monografiei este tentativa autorilor de a dezvălui unele mecanisme patogenetice mai puțin studiate privind implicarea hormonilor în starea funcțională a ficatului și activitatea hormonală în funcție de forma patologiei hepatice cronice difuze.

În contextul examinărilor efectuate o importanță majoră o are interrelația anumitor hormoni (sinergism-antagonism cu indicii hepatici) ce caracterizează activitatea procesului patologic în BCDF.

În monografie sunt prezentate date originale despre compararea statutului hormonal la pacienții cu BCDF și patologii extrahepatice endocrine. Înțelegerea mecanismelor dereglării hormonale a proceselor metabolice de bază la bolnavii cu patologie hepatică prezintă nu doar un interes pur teoretic, ci și importanță practică. Cu acest scop autorii au elaborat criterii de diagnostic diferențial al dereglărilor hormonale în BCDF de persoanele sănătoase și alte BCDF. Rezultatele prezentate demonstrează că în diferite forme de BCDF profilul hormonal prezintă anumite particularități, care pot determina evoluția și finalul patologiei hepatice.

INTRODUCTION

Chronic diffuse liver diseases present one of the most important problems of modern hepatology. According to the WHO data Moldova in 2014 became a leader in prevalence of chronic hepatitis in Europe. Mortality from liver cirrhosis in our country is one of the highest in the world, ranking first in Europe. Liver cirrhosis present third cause of death in the adult population structure mortality in Moldova after the cardiovascular system and oncology pathology.

A feature of the development of liver disease of various etiologies frequently has an asymptomatic course, which leads to late diagnosis and inadequate treatment strategy. Factors determining the widespread and rapid development of chronic diffuse liver diseases remain unexplored until now.

In this context, the literature review focuses on the role of hormones in the human body, their influence on basic processes of the liver, describing the relationship between hormones and enzymatic system. This chapter presents data on the hormonal regulation of enzymes.

The monograph presents the data on the incidence of liver diseases worldwide and in the Republic of Moldova and the CDDL relationship with hormonal status. The authors report their data collected in the course of preventive screening in different regions of the country (about 1,500 people, who considered themselves relatively healthy at the time of the survey). Hormonal profile has also been studied in patients with various forms of liver disease, found in time of the investigation period. In all groups of patients as well as in control group was studied hormonal profile, reflecting the various endocrine functions of the pituitary-gonadal axis, thyroid, adrenal, endocrine function of the pancreas.

A feature of this book is the attempt undertaken by the authors to reveal some of the less studied pathogenic mechanisms, namely the impact of different endocrine systems and hormonal activity in dependence on different CDDL.

In the context of the study of great importance is the relationship of certain hormones (synergy, antagonism with liver function), which affect the various forms of CDDL.

For the first time in this monograph are presented the original data on comparison of the hormonal status in patients with CDLD and extrahepatic endocrine pathology.

Understanding the mechanisms of hormonal regulation of main metabolic processes in patients with hepatic pathology is not only of theoretical interest, but also has great practical significance. To this end, the authors have developed criteria for the differential diagnosis of hormonal disorders in chronic liver disease with healthy people and other CDLD. These results suggest that different forms of hormonal CDLD have their own characteristics, which in the future could affect the evolution and progression of liver disease.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические диффузные заболевания печени являются одной из наиболее важных проблем современной гепатологии. Согласно данным ВОЗ 2014 Молдова лидирует по распространенности ХГ С в странах Европы. Показатель смертности от цирроза печени в нашей стране является одним из самых высоких в мире, занимая первое место в Европе. Цирроз печени является третьей причиной смерти в структуре смертности взрослого населения в Молдове после патологии сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний.

Особенностью развития патологии печени различной этиологии является частое бессимптомное течение, что приводит к поздней диагностике и неадекватной тактике лечения. Факторы, определяющие широкое распространение и быстрое развитие хронических диффузных заболеваний печени, остаются неизученными до сих пор.

В этом контексте в литературном обзоре особое внимание уделяется роли гормонов в организме человека, их влиянию на основные процессы в печени, описываются взаимосвязи между гормонами и ферментативной системой. В этой главе представлены данные о гормональной регуляции различных энзимов..

В монографии представлены данные о частоте патологии печени в мире и в Республике Молдова, взаимоотношения ХДЗП с гормональным статусом. Авторы представляют свои данные, собранные в ходе профилактического скрининга в разных районах республики (около 1500 человек, которые считали себя практически здоровыми на момент обследования). Гормональный профиль также был изучен у больных с различными формами патологии печени, выявленными в ходе проведения обследования.. Во всех группах больных, также как и в контрольной группе, был изучен гормональный профиль, отражающий различные эндокринные функции: гипофизарно-гонадальную ось, функцию щитовидной железы, надпочечников, эндокринную функцию поджелудочной железы.

Особенностью данной монографии является предпринятая попытка авторов раскрыть некоторые менее изученные патогенетические механизмы, возникновения патологии печени а именно влияние дисфункций различных эндокринных систем и их гормональной активности в зависимости на форму ХДЗП.

В контексте проведенных исследований большое значение уделяется взаимосвязи некоторых гормонов (синергизм, антагонизм с функцией печени), с различными формами ХДЗП.

Данная монография впервые представляет оригинальные данные о сравнении гормонального статуса у больных ХДЗП и внепеченочной эндокринной патологии.

Понимание механизмов гормональной регуляции основных метаболических процессов у пациентов с печеночной патологией представляет не только теоретический интерес, но и имеет большое практическое значение. С этой целью авторы разработали критерии дифференциальной диагностики гормональных нарушений при хронических заболеваниях печени как со здоровыми людьми так и с различными формами ХДЗП. Представленные результаты свидетельствуют, что различные изменения гормонального профиля форм ХДЗП имеют свои особенности, которые могут влиять на эволюцию и прогрессирование различными форм патологии печени.

LISTA ABREVIERILOR

5-NU	5-nucleotidază
ACTH	Adrenocorticotropină
ALT	Alaninaminotransferază
AST	Aspartataminotransferază
BCDF	Boli cronice difuze ale ficatului
CBP	Ciroză biliară primitivă
CD	Celule dendritice
CH	Ciroză hepatică
EASL	Asociaţia Europeană de Studiere a Ficatului
FA	Fosfatază alcalină
FL	Fosfolipide
FSH	Hormon foliculostimulant
GH	Hormon de creştere
GLDH	Glutamat dehidrogenază
GTU	Gonadotropină umană
HBcor	Antigenul cor virusului B
HBeAg	Antigenul e virusului B
HBsAg	Antigen de suprafaţă
HBV	Hepatită virală B
HDV	Hepatită virală D
HC	Hepatită cronică
HCV B	Hepatită cronică virală B
HCV C	Hepatită cronică virală C
HCV D	Hepatită cronică virală D
HCV	Hepatită virală C
HOMA – IR	Indice de insulinorezistenţă
HP	Hepatopatii
HSC	Celule hepatice stelate
IDH	Izocitratdehidrogenază
Ig	Imunoglobuline
LAP	Leucin-amino-peptidază
LDH	Lactat dehidrogenază
LH	Hormon luteinizant
NK	Celule killeri naturali

NKT	Limfocite T killer naturale
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OTC	Ornitin transcarbamilază
PEH	Patologia extrahepatică
SDH	Sorbitol-dehidrogenază
SEC	Celule sinusoidale endoteliale
STH	Hormon somatotrop
T_3	Triiodtironină
T_4	Tiroxină
TG	Trigliceride
TP	Timp protrombinic
TSH	Hormon tireostimulator
US	Ultrasonografie
γ-GT, GGTP	Gama-glutamil-transpeptidază
Ht	Hematocrit
HTP	Hipertensiune portală
Ig	Imunoglobuline
IH	Insuficiență hepatică
IMC	Indice de masă corporală
LM	Lot martor
N	Normă
PCR	Reacție de polimerizare în lanț
SHNA	Steatohepatită nonalcoolică
SNA	Steatoză hepatică nonalcoolică
SNC	Sistem nervos central
STH	Hormon somatotrop
T_3	Triiodtironină
T_4	Tiroxină
TSH	Hormon tireostimulator (tireotropină)
VHB	Virus hepatic B
VHC	Virus hepatic C
WGO	World Gastroenterology Organisation
WHO	World Health Organisation

FRECVENȚA PATOLOGIEI HEPATICE PE GLOBUL PĂMÂNTESC ȘI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

1.1 Date epidemiologice privind bolile cronice difuze în lume și în Republica Moldova

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC) și cirozele hepatice (CH), reprezintă o problemă majoră a hepatologiei moderne [1]. Incidența BCDF în Europa este de aproximativ 6%.

Hepatita cronică (HC) se definește ca o boala inflamatorie hepatică difuză de etiologie polivalentă cu persistența manifestărilor clinice, de laborator și morfologice cel puțin șase luni. Morfologic hepatita cronică (HC) se caracterizează prin infiltrația histiolimfoplasmocitară în tracturile portale, cu hiperplazia reticuloendoteliocitelor stelate, fibroza periportală sau portoseptală în asociere cu distrofia hepatocitelor, dar cu păstrarea arhitectonicii ficatului. Stadiul evolutiv final al hepatitelor cronice este ciroza hepatică.

Ciroza hepatică (CH), o boala cronică difuză progresivă, de etiologie multivariabilă, morfologic se caracterizează prin fibroză difuză extinsă cu formarea nodulilor de regenerare și a pseudolobulilor, dezorganizarea arhitectonicii hepatice cu dezvoltarea hipertensiunii, iar în stadiile finale a insuficienței hepatice. Între cele 20 de cauze principale de deces în lume, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) plasează CH pe locul 18, indiferent de vârstă [2]. În statele europene cu nivel de viață mediu și scăzut, bolile nontransmisibile, printre care și CH, constituie a doua cauză de deces printre persoanele cu vârsta cuprinsă între 15 și 59 ani, preponderent de gen masculin. Indicii mortalității (cazuri/100000 populație) prin BCDF în aceste țări variază de la 53,6 în Ungaria până la 4,4 în Olanda [3]. Prevalența BCDF în Europa constituie circa 29 milioane [4] dintre care anual decedează mai mult de 170 000 milioane. În Ungaria, din cauza cirozei hepatice, anual decedează 0,1% bărbați, în Grecia – 0,001% femei.

În plan global, cei mai mici indici ai mortalității prin CH se înregistrează în Kuweit – 1,3 cazuri la 100 000 populație, Islanda – 1,5, Fiji – 1,7. În mediu pe Europa, mortalitatea prin BCDF constitue 14,3 cazuri la 100 000 populație, CH ocupând locul cinci în structura cauzelor de deces. În Europa, aproximativ 70 000 persoane decedează anual din cauza BCDF în stadiul de CH, etapa finală a hepatitelor cronice virale (B, C, D). Numeroase studii epidemiologice, efectuate în diferite zone ale lumii, au înregistrat o prevalență înaltă a infecției cronice cu virusul hepatitei B.

Hepatita cronică virală B (HCV HB)

Dintre BCDF cele mai frecvente sunt hepatitele cronice de etiologie virală

B şi C (HBV şi HCV) [5]. În prezent, cca 2 miliarde de persoane au suportat cândva o infecţie cu virusul hepatic B, dintre care purtători cronici ai virusului au fost 350-400 milioane [6].

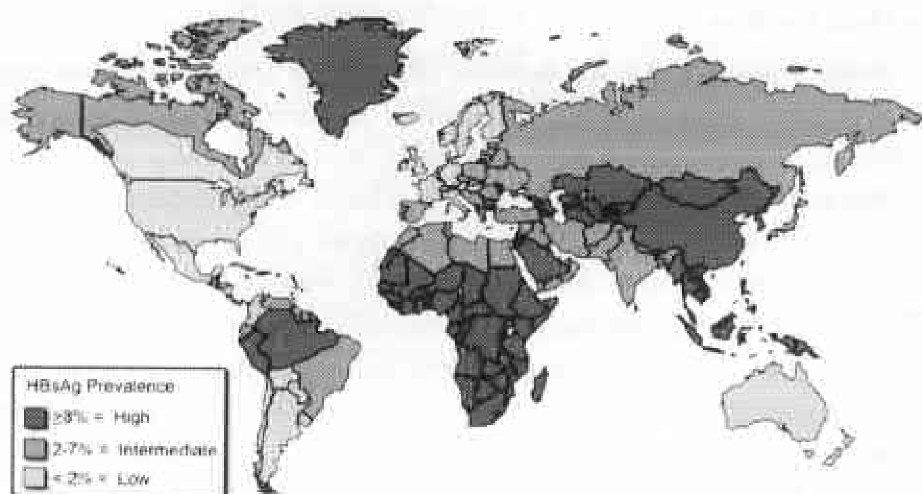


Figura 1. **Prevalenţa infecţiei cu HBV pe globul pământesc** (Data from the World Health Organization website, available at http://www.who.int/csr/dise)

Răspândirea portajului de HBsAg în diferite zone geografice este neuniformă: 19% în Africa, 16% în Filipine, 2,4-4,7% în India şi 0,2-0,5% în SUA (2008). Astfel, în plan global se deosebesc următoarele zone de răspândire a portajului HBsAg *(Fig. 1)*:

a) *Zone cu răspândire înaltă a portajului HBsAg* (8-15% şi mai mult): China, insulele din Oceanul Pacific, Asia de Sud-Est, Africa Sud-Sahariană, Republica Moldova;

b) *Zone cu răspândire moderată a portajului HBsAg* (2-7%): bazinul Mării Mediterane, Europa de Est, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, Japonia, America de Sud;

c) *Zone cu răspândire joasă a portajului HBsAg* (0,1-2%): SUA, Europa de Nord şi de Vest, Australia, Noua Zeelandă.

După apariţia în anii '80 ai sec XX (1982) a vaccinului contra hepatitei B, incidenţa hepatitelor virale acute B a scăzut mult, constituind în plan global aproximativ 1,5 cazuri la 100 000 populaţie [7; 8; 9].

Numărul de persoane infectate anual în lume cu VHB se estimează la 10-30 milioane. În fiecare an decedează de pe urma infecţiei cu virusul B hepatic circa 1 milion de oameni, câte 2 persoane fiecare minut. Infecţia cronică cu VHB este cauza principală (60%) a cancerului hepatic primar [4]. A fost demonstrat că gradul

de infecțiozitate al VHB este de 100 de ori mai înalt comparativ cu virusul HIV, contaminarea cu virusul B putând fi prevenită prin vaccinarea nou-născuților [10].

În prezent este acceptată clasificarea infecției cronice cu VHB în formele HBeAg+ și cea HBeAg- (anti HBe+) [3]. Varianta HBeAg + este determinată de tulpina virusului B „sălbatic" și corespunde, de obicei, fazelor bolii precoce. Apariția mutațiilor în regiunea pre-core, a promotorului core, a genelor S și genelor P etc. ale virusului B duce la nedecelarea HBeAg prin metode standard, iar fazele infecției în acest caz se definesc ca HCV B forma HBeAg – (negativă). Aceste faze se caracterizează prin replicare virală activă, remisiuni spontane rare, răspuns insuficient la tratamentul antiviral și risc sporit de cancer hepatic primar [11].

Distribuirea genotipurilor HBV variază în diferite regiuni geografice *(Fig. 2)*. Genotipul A HBV este întâlnit mai frecvent în America, Africa, India și Europa de Vest. Genotipul B în Asia, inclusiv Japonia, Taiwan, Indonezia, China și Vietnam [12, 13]. Genotipul C predomină în Asia de Est și țările din zona Pacificului [14], iar genotipul D în țările situate pe coasta Mediteranei, India, Orientul Mijlociu [13, 15]. Genotipul E HBV este identificat în general în Africa Subsahariană, genotipul F în America Centrală și de Sud, Alaska, genotipul G în America Centrală și de Nord, în Europa [16, 17]. Cel mai recent genotip HBV identificat – genotipul H, a fost găsit în SUA, Mexica și America Centrală [18, 19]. Genotipul F este genetic îndepărtat de alți HBV genotipuri (12,8-15,5%) [20]. Recent a fost identificat în Vietnam și Laos genotipul I, o noutate intergenotipică recombinată între genotipurile A, C și G. [21]. Genotipul HBV J, înregistrat în Japonia, pe insula Ryukyu, are o relație strânsă cu gibonul, orangutanul și genotipul C uman [22]. Epidemiologia infecției HBV se află într-o stare de schimbare dependentă de variațiile în distribuirea geografică a genotipurilor generată de migrația din țările cu prevalența înaltă a infecției HBV în țările cu prevalența joasă a acesteia.

Există date contradictorii despre relația dintre genotipurile HBV și severitatea patologiei. Studiile recente efectuate de cercetătorii niponi demonstrează că genotipul B este asociat cu progresia lentă a cirozelor hepatice, în comparația cu genotipul C [23]. Conform datelor studiilor întreprinse de Matsuura K., Suzuki Y., infecția acută cu genotipul A HBV crește riscul cronicizării infecției [24;25]. În China, pacienții infectați cu subtipul C2 HBV dezvoltă infecție cronică mai frecvent decât cei infectați cu subtipul B2 [26; 27]. Conform datelor publicate de Kumar A., pacienții infectați cu genotipul D sunt expuși riscului cronicizării severe a patologii hepatice, pe când Thakur V. nu a stabilit o interdependență dintre genotipul D și severitatea bolii hepatice [13, 28].

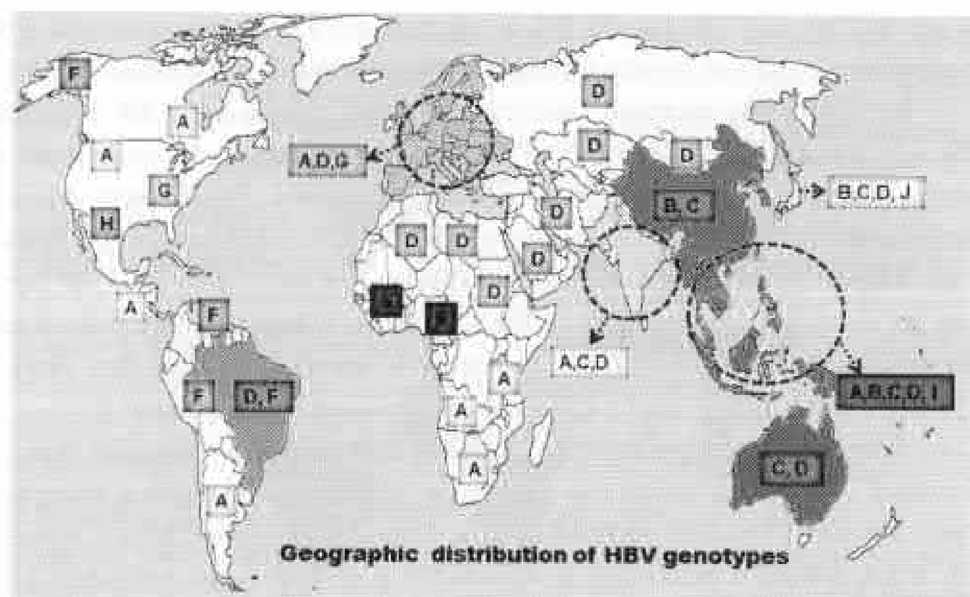


Figura 2. **Distribuția geografică a genotipurilor HBV pe globul pământesc** (modificat Zahid Hussain, 2013)

În Asia de Est, genotipul C predomină la pacienții cu hepatite cronice active, ciroze hepatice avansate și carcinom hepatocelular [29]. În Hong-Kong, pacienții infectați cu genotipul B au prezentat o rată mai înaltă a decompensării funcției hepatice, în comparație cu pacienții purtători ai genotipului C [30]. Infecția HBV cu hepatite fulminante se asociază mai frecvent cu genotipul B [31]. Caracteristica altor genotipuri E-J cu patologia severă nu este documentată.

Hepatita cronică virală D (HC VHD)

În anul 1977, savantul italian Mario Rizetto a descoperit încă un virus hepatotrop – virusul hepatic D (VHD) [32]. VHD este un virus satelit, al cărui ciclu de replicare depinde de virusul-gazdă VHB, deoarece utilizează în acest scop învelișul de suprafață al acestuia – HBsAg [33]. Genomul virusului D este un monocatenar circular de dimensiuni foarte mici, fapt ce determină instabilitatea activității replicative în cursul procesului infecțios. Infecția cu VHD se poate manifesta sub forma hepatitelor acute B și D concomitent (coinfecție) sau poate apărea la persoanele cu VHB infectate ca superinfecție. Infecția cu VHD are o evoluție mai severă, comparativ cu infecția cu VHB, și se caracterizează prin dezvoltarea mai rapidă a fibrozei până la CH cu decompensare în termeni mai scurți și cu risc crescut pentru cancer hepatic primar [34]. Virusul hepatitei D are o răspândire largă în lume.

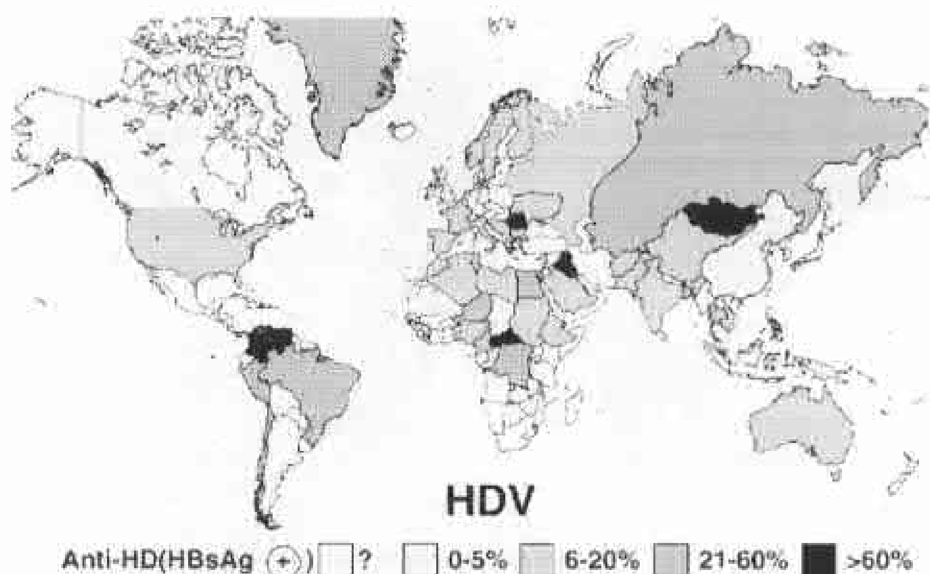


Figura 3. **Distribuirea infecției hepatice virale delta (HDV) pe globul pământesc, calculată prin prevalența anti-HD la persoane HBsAg pozitive cu hepatite acute sau cronice** (din Fields Virology, 5th ed, 3037)

Cea mai înaltă prevalență a hepatitei virale – 20%, a fost înregistrată în țările Asiei și în zona bazinului Mării Mediterane, în Africa Centrală și în regiunile de nord ale Americii de Sud *(Fig. 3)*. În țările din vestul Europei, această infecție se depistează, în special, în grupuri populaționale specifice: imigranții din Europa de Est și din Turcia, utilizatorii de droguri intravenos [35]. În prezent, numărul de persoane infectate cu VHD în lume se estimează la 15 milioane. Infecția concomitentă cu VHB și VHD la nivel global prezintă cel puțin 5% dintre pacienți, iar în Europa Centrală –1-2%. În caz de superinfecție cu VHD, la persoanele cu infecție VHB preexistentă HBsAg pozitivi infecția VHD se cronicizează în 80-90% din cazuri [36; 35]. Se cunosc 10 genotipuri virale ale virusului VHD prin comparație cu genomul HBV complet *(Fig. 4)* [37; 38].

Genotipul 1 se depistează cel mai freevent în SUA, Europa, Asia, țările din bazinul mediteranean și din regiunile de sud ale Oceanului Pacific, iar genotipul 2 în țările din Asia, în Japonia, Taiwan. Genotipul 3 este caracteristic, în special, pentru America de Sud (*acest genotip apare, de obicei, în coinfecție cu VHB și se caracterizează prin evoluție severă, deseori în forme fulminante, însoțind genotipul F al VHB)* [39].

Hepatitele, provocate de subtipul 1a al VHD și care au o evoluție mai benignă decât formele induse de 1b al VHD, sunt înregistrate mai des la utilizatorii de droguri. Genotipul 2 provoacă hepatite relativ ușoare, cu evoluție lent progresivă.

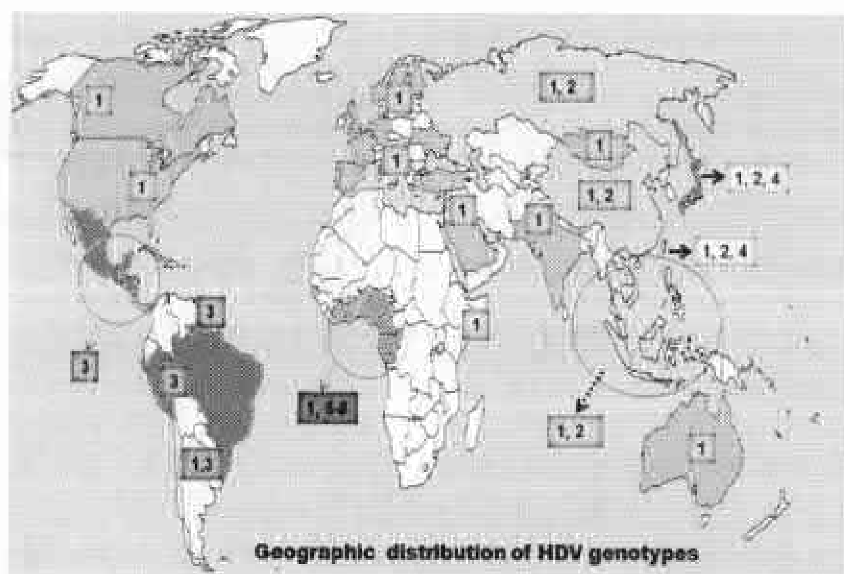


Figura 4. **Distribuţia geografică a genotipurilor HDV**
(modificat Zahid Hussain, 2013)

Hepatita cronică virală C (HC HCV)

O altă cauză a BCDF este infecţia cu virusul hepatic C (VHC). Această infecţie are o răspândire globală, dar neomogenă. Se estimează că aproximativ 3% din populaţia globului (130-210 mln) este infectată cu virusul hepatitei C [40]. După suportarea hepatitei virale acute C, la 80-90% dintre bolnavi are loc cronicizarea infecţiei, cu dezvoltarea HC cu potenţial de progresare până la CH şi cancer hepatic.

Prevalenţa hepatitei cronice cu virusul C variază în diferite ţări de la 0,1% până la 5%, cea mai joasă atestându-se în ţările Peninsulei Scandinave (0,1-0,2%), în Germania (0,6%). În ţările din Europa de Sud acest indice este de 2,5-3,5%, în Grecia şi Italia (regiunile de sud) – 7-20%. Prevalenţa infecţiei cu VHC în Europa de Vest constituie 0,4-3% [41], în Egipt – de la 9% până la 50%, în funcţie de regiune. După datele OMS, în Europa numărul de persoane infectate cu VHC atinge 8 milioane.

Incidenţa infecţiei cu virusul hepatic C în plan global este de 1-8,7 cazuri la 100 000 populaţie [3; 41]. În SUA, prevalenţa infecţiei cu VHC apreciată prin decelarea anticorpilor anti-HCV, este de 1,6%, iar a celei determinată prin testarea ARN viral – 1,3% *(Fig.5)* [42]. Incidenţa hepatitelor virale acute C în SUA, în 2006, a constituit 0,3 cazuri la 100 000 populaţie [43]. Pe teritoriul Federaţiei Ruse, indicele seropozitivităţii anti-HCV variază de la 0,6% (în regiunile de nord) până la 3,0% (Siberia de Sud, Orientul Îndepărtat) [44]. Prevalenţa infecţiei cu VHC este

Geographic distribution of HCV genotypes

Figura 5. **Prevalenţa infecţiei cu virusul hepatic C pe globul pământesc conform OMS**

mai crescută printre persoanele cu vârste cuprinse între 30 şi 49 ani, de gen masculin şi printre anumite grupe etnice – afroamericani şi mexicani. În lume există 3 zone de răspândire a infecţiei cu virusul hepatic C:

- *Zona de endemie redusă* (0,1-2%): SUA, Europa de Nord şi de Vest, Australia, Canada, Republica Sud-Africană;
- *Zona de endemie medie* (2-5%): bazinul Mării Mediterane, Europa de Est, Orientul Mijlociu, Brazilia, India, China;
- *Zona de endemie înaltă* (5-15% şi mai mult): Libia, Egipt.

Cea mai frecventă cauză a hepatitelor cronice în SUA este infecţia cu virusul hepatic C, responsabil de 10-20% dintre toate hepatitele virale acute şi de aproximativ 40% dintre BCDF active [6; 45]. La circa 20% dintre pacienţii cu hepatită cronică C boala progresează până la CH [46]. Ponderea infecţiei cu VHC din totalitatea HC constituie 70%, 40% revenind CH, iar 60% cancerului hepatic primar. În circa 30% din cazuri, transplantul de ficat este condiţionat de infecţia cu VHC [6].

În ţările dezvoltate se atestă o descreştere a numărului de hepatite virale acute C. Fenomenul se explică prin norme exigente de control a sângelui şi preparatelor de sânge. Cazurile noi de infectare sunt cauzate, cel mai frecvent, de manipulaţii intravenoase şi intranazale la consumatorii de droguri, acupunctură, tatuaj (în caz de folosire a instrumentelor nesterile). Transmiterea infecţiei în timpul procedurilor medicale, intervenţiilor chirurgicale sau perinatal în prezent este mi-

nimă. Relațiile sexuale neprotejate, cu parteneri sexuali multipli, relațiile homosexuale sunt factori de risc crescut pentru transmiterea infecției cu VHC [41; 47].

În prezent sunt cunoscute 6 genotipuri ale virusului hepatic C: de la 1 până la 6. Fiecare genotip se clasifică în subtipuri, ce conțin structuri *izolate*, cvazispecii. Aceste cvazispecii posedă abilitatea de mutație rapidă și devin imune la tratamentul curent, ceea ce explică cauza dificultății tratamentului antiviral efectuat în trecut cu IFN pegilați. Apartenența la un anumit subtip se notează cu litere latine ce însoțesc cifra genotipului, de exemplu: HCV 1a, HCV 1b, HCV 1c, HCV 2a, etc. Actualmente se cunosc mai mult de 100 subtipuri ale VHC [48; 49].

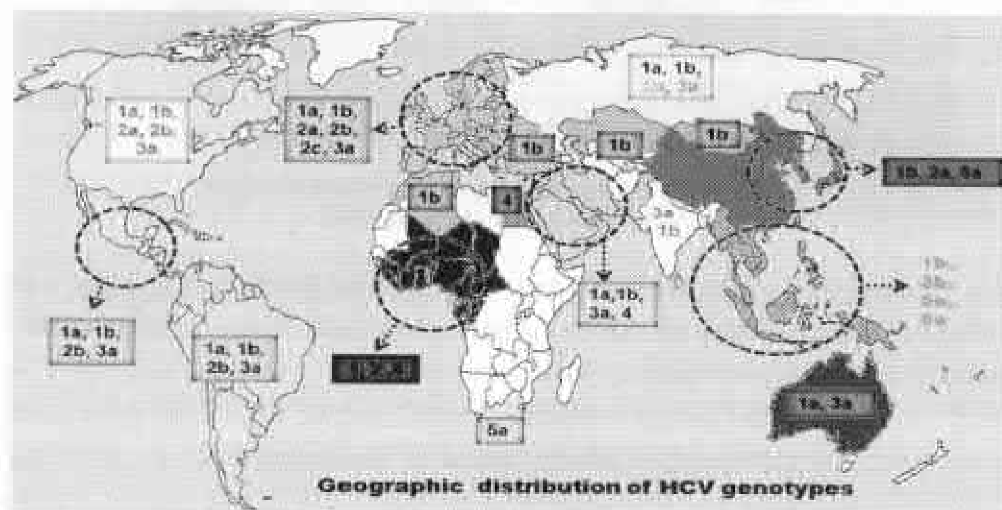


Figura 6. **Distribuția genotipurilor HCV pe globul pământesc**
(conform Zahid Hussain, 2013)

Genotipul 1 cu subtipurile 1a și 1b este cel mai răspândit în lume, cu prevalența mare a subtipului 1b în Europa și 1a în SUA *(Fig.6)*. Genotipul 3a este mai frecvent în Europa printre persoanele care utilizează substanțe intravenoase [40]. La acest contingent este înaltă incidența și prevalența infecției cu VHC genotipul 1. În SUA și Germania ponderea subtipului 1b printre persoanele infectate cu VHC este de 50%, a genotipului 1a – 20%, 3a – 15%. Genotipul 4c cel mai frecvent se înregistrează în țările din Orientul Mijlociu, Africa Centrală și de Nord, Egipt. Genotipul 5 conține un singur subtip – 5a, răspândit în Africa de Sud. Zona de răspândire a genotipului 6 cuprinde țările din sud-estul Asiei [49].

Infecția cu virusul hepatic C se caracterizează printr-un grad de cronicizare mai înalt, comparativ cu infecța cu VHB, și constituie 80-85% [50].

Decesele anuale prin complicațiile CH în infecția cu VHC constituie cea

44%, iar dezvoltarea cancerului hepatic primar la acest contingent se produce în proporție de 1-5% anual [51;52]. Mortalitatea în primul an după diagnosticarea adenocarcinomului hepatic este de cca 33%. În prezent, infecția cu VHC este cauza primordială a cancerului hepatic primar în Europa [53; 54].

Patologie hepatică frecvent întâlnită este și ficatul gras nonalcoolic (steatoza și steatohepatita). Ficatul gras nonalcoolic cuprinde un spectu larg de afecțiuni cu etologie, patogenie, evoluție și prognostic diferit, dar cu prezența unor manifestări comune, precum steatoza /steatohepatita, în absența consumului de alcool [55; 56].

Steatoza hepatică (SNA) este o noțiune descriptivă care desemnează acumularea excesivă a lipidelor (trigliceridelor), sub formă de vezicule, în citoplasma hepatocitelor. În proces sunt implicate cca 15% din hepatocite.

Steatohepatita nonalcoolică (SHNA) se caracterirezează prin simptomele steatozei hepatice și infiltrație inflamatorie, distrofie și necroză hepatocitară [57; 58; 59; 60; 61; 62]. Steatoza (SNA) fără trecere în steatohepatită, în cazul unui tratament oportun, în primul rând nemedicamentos, se caracterizează prin evoluție benignă, deseori cu regresarea bolii. Steatohepatita, nedepistată la timp, poate progresa în ciroză hepatică, iar uneori poate condiționa apariția cancerului hepatocelular.

1.2 Hepatitele cronice și cirozele hepatice virale (HC VHB, VHC și VHD) în Republica Moldova

Dintre cele 192 state ale lumii, Republica Moldova ocupă un loc de frunte după indicatorul mortalității prin CH care în 2004 a constituit 99,2 cazuri la 100 000 populație.

În R. Moldova, evidența statistică a bolnavilor cu hepatite virale a început în 1966 (înregistrarea hepatitelor virale B), când răspândirea HCVB constituia 34,3 cazuri la 100 000 populație. Dinamica indicilor morbidității prin hepatite virale a fost detaliat prezentată în monografia savanților autohtoni [63; 64]. Conform datelor expuse în această lucrare, o creștere a morbidității prin HC și CH de etiologie virală B s-a înregistrat în 1989. Cifrele înregistrate depășeau indicatorii similari din țările Europei din acea perioadă. În 1989 infecția cu VHB era estimată ca cea mai răspândită dintre infecțiile hepatotrope.

În perioada 1997-2012, bolile digestive, în special CH, se plasează pe locul trei printre cauzele de deces în rândurile populației din republica noastră.

Dinamica indicilor mortalității prin BCDF în intervalul de timp menționat este următoarea: începând cu anul 1997 (81 cazuri la 100000 populație), indici maximali s-au înregistrat în 2005 (101,8 cazuri la 100 000 populație), cu o scădere ulterioară din 2006 până în 2009 (97,2 – 96,3 – 91,1 – 91,5 cazuri la 100 000 populație), în

2011-2014 (79,8 şi 78,9/100 000 populaţie) depăşind indicii similari din cele 27 de state ale Uniunii Europene *(Fig. 7)*. În ţările vecine (România, Ucraina, Federaţia Rusă) acest indice este de 46,7, 40,6, 32,6 cazuri la 100 000 populaţie.

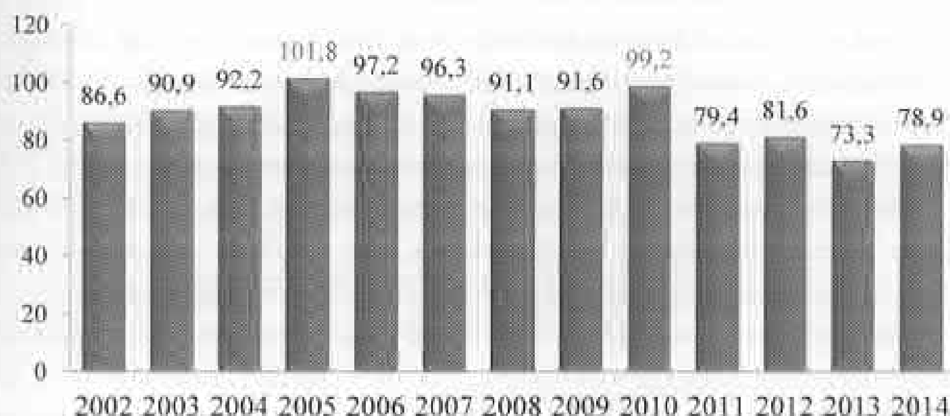


Figura 7. **Dinamica indicilor mortalităţii prin hepatite cronice şi ciroze hepatice la 100 000 populaţie în R. Moldova în perioada 2002-2014**

În structura morbidităţii prin bolile tractului gastrointestinal, prevalează **patologia ficatului.** În figura 8 este redată dinamica prevalenţei şi incidenţei bolilor cronice difuze ale ficatului (HC şi CH) în R. Moldova în perioada 2002-2014.



Figura 8. **Dinamica prevalenţei şi incidenţei hepatitelor cronice şi cirozelor hepatice în R. Moldova în perioada 2002-2014**
(conform Anuarului statistic MS RM 2012-2014)

În perioada 2002-2012, incidenţa bolilor cronice difuze ale ficatului a crescut de la 183,9 cazuri/100 000 locuitori, până la 264,39, cu o descreştere semnificativă în 2012, comparativ cu 2011, ***prevalanţa fiind într-o ascensiune continuă***: de la 1488,3 cazuri/100 000 până la 2254,07. În 2012 incidenţa a constituit 143,8%, iar prevalenţa 151,5% din indicii similari în 2002.

Cifrele prezentate ale morbidităţii nu reflectă însă situaţia reală a răspândirii bolilor cronice difuze ale ficatului în rândurile populaţiei. Deseori boala are o evoluţie asimptomatică sau cu semne clinice minore, pacienţii fiind diagnosticaţi ocazional sau în caz de adresare pentru alte maladii concomitente. Acest fapt poate fi confirmat de disocierea indicilor morbidităţii cu cifrele mortalităţii în diferite raioane ale republicii. De exemplu, în raionul Nisporeni s-a înregistrat unul dintre cele mai înalte nivele de mortalitate, pe când prevalenţa se află la un nivel relativ jos *(Tabelul 1)*.

Tabelul 1. **Disocierea indicilor morbidităţii cu cifrele mortalităţii în unele raioane ale R. Moldova (la 100 000 locuitori)**

	2012	
	Prevalenţa	**Mortalitatea**
mun. Chişinău	1610,56	42,0
mun. Bălţi	1770,64	40,8
Rezina	2518,99	145,8
Nisporeni	1604,65	132,5
Călăraşi	4020,67	128,4

Printre cauzele esenţiale ale hepatitelor cronice (HC) se numără infecţia cu virusuri hepatice (B, C, D), iar dintre factorii nevirali – alcoolul. Conform datelor statisticii oficiale a MS al RM, ***hepatitele cronice de etiologie virală*** constituie până la 52,2% din totalul de hepatite cronice, proporţia lor crescând pe parcursul perioadei 2002-2012 (Tabelul 2). Creşterea ratei HC virale, din totalul de HC, reflectă ridicarea nivelului de diagnostic al infecţiei.

Conform datelor publicate de prof.univ. Spânu C., et al., 2008, anual în R. Moldova au fost înregistrate în perioada dată cca 2 700 purtători ai AgHBs primar depistaţi [63], cca 7 000 persoane cu hepatită virală şi ciroză hepatică şi cca 200 cazuri de cancer hepatic primar. În urma HC virale şi CH anual decedează peste 3 000 de persoane, iar de cancer hepatic primar – cca 300.

Din 1989 în R. Moldova a fost introdusă vaccinarea selectivă, iar din 1995 vaccinarea totală a nou-născuţilor, copiilor şi adolescenţilor. Aceste măsuri au dus la o scădere semnificativă a incidenţei hepatitelor virale acute B la copiii de 0-2 ani. A fost înregistrată şi scăderea acestui indice la copiii de vârstă preşcolară

în toate zonele geografice ale R. Moldova de la 1,2% (1989) până la 0,02% (2006), adică de 60 ori. După 2004, portajul asimptomatic al HBsAg de asemenea este în scădere [64]. Cu toate acestea, indicatorii morbidității și depistării formelor cronice ale infecției virale (B, C, D) în 2002-2012 sunt în creștere. Prevalența HC de etiologie virală B a crescut de la 328,9 (2005) cazuri la 100 000 populație, până la 454,5 (2009) *(Tabelul 7, 8)* și 588,2 (2012), iar incidența de la 41,9 (2005) cazuri la 100 000 populație până la 57,3 (2009) și 65,96 (2012).

Tabelul 2. **Rata hepatitelor cronice de etiologie virală în structura prevalenței hepatitelor cronice în R. Moldova în perioada 2002-2012**

Indici	2002	2003	2006	2007	2011	2012
Prevalența HC total (cazuri/100000 populație)	1286,1	1296,7	1498,6	1524,3	1905,09	1957,96
Prevalența HC virale (cazuri/100000 populație)	354,4	383,7	596,3	673,7	946,6	1021,88
Rata HC virale din totalul de HC (%)	27,6	29,6	39,8	44,2	49,7	52,2

Comparativ cu hepatitele cronice, ***etiologia virală a cirozelor hepatice*** (CH) în R. Moldova până în 2004 era confirmată mai rar, iar rata CH virale din totalul de CH nu depășea 20%. Pe parcursul ultimilor ani se observă o tendință de diagnosticare mai frecventă a markerilor infecțiilor virale hepatice la pacienții cu ciroze hepatice, atingând 45,46% în 2012 și 44,95% în 2014.

Prevalența CH de etiologie virală B a sporit de la 30,5 (2005) cazuri la 100 000 populație până la 50,1 (2009); 58,5 (2012); 59,6 (2013); 61,5 (2014). Este în creștere și incidența cirozelor virale B de la 7,4 (2005), 10,8 (2009) cazuri la 100 000 mii populație până la 10,3 (2012) și 8,6-9,5 (2013-2014 [66].

În R. Moldova înregistrarea hepatitei D a început în 1991. C. Spânu și colegii (2008), analizând indicii epidemiologici ai acestei patologii, au remarcat creșterea incidenței din 1991 de la 0,14 ‰ până la 0,56‰. Cea mai mare pondere a incidenței s-a înregistrat în grupul de vârstă 20-29 ani (46,6%), iar cea mai mică (0,5-1,0%) la persoanele de 50-59 ani. La fel ca și infecțiile cu VHC și VHB, infecția cu VHD s-a înregistrat mai frecvent la bărbați (66,3%) comparativ cu femeile (33,7%). Datele statisticii oficiale a MS al RM arată o creștere a prevalenței HC VHD de la 26,5 (2005) până la 34,6 (2009) și 43,7 (2012). Incidența în aceeași perioadă a rămas relativ stabilă – 3,7 (2005), 3,5 (2009), 3,7 (2012). Acest fapt sugerează necesitatea sporirii atenției medicilor față de această patologie. O situație similară se observă și în CH de etiologie VHD.

Prevalența CH VHD a înregistrat o creștere de la 6,8 (2005) până la 9,1 (2009) și 9,6 (2012). Incidența acestei boli se caracterizează prin indici relativ stabili – 1,6 (2005), 1,5 (2009) și 1,5 (2012) cazuri /100 000 populație.

Factorii de risc favorizanți ai transformării HC VHD în CH sunt similari cu cei implicați în progresarea HC cauzate de infecția cu VHB. Contaminarea cu VHD în zonele non-endemice se realizează prin intermediul instrumentarului infectat în timpul procedeelor cosmetologice microinvazive (tatoo, pearcing), cu ace la utilizatorii de droguri intravenoase, practicarea de sex neprotejat cu parteneri sexuali multipli la homosexuali. În zonele endemice crește riscul de transmitere a infecției pe cale sexuală și habituală.

În țara noastră este înregistrată și o pondere mare a infecției cu VHC printre pacienții cu HC și CH. Prevalența HC VHC în perioada 2005-2009 s-a dublat – de la 106,4 (2005) până la 210,0 (2009); 313,2 (2012); 335,8 (2013); 364,4 (2014) cazuri/100 000. Incidența s-a majorat de la 21,6 (2005) până la 31,1 (2009); 36,04 (2012); 34,0)2013); 37,2 (2014) cazuri/100 000 populație.

Prevalența CH VHC în aceeași perioadă, de asemenea, a crescut de la 21,4 (2005) până la 38,7 (2009);50,1 (2012); 50,4 (2013); 52,8 (2014) cazuri/100 000 populație. Incidența la fel a sporit de la 6,1 (2005) până la 8,1 (2009); 7,1 (2012); 6,3 (2013); 7,4 (2014) cazuri /100000 populație.

Prevalența CH VHC a crescut mai mult (2,47), comparativ cu CH VHB (2,02), în 2014, comparativ cu 2005. Cu toate acestea, incidența a fost mai mare pentru CH VHB (1,46), comparativ cu indicii analogi în caz de CH VHC (1,20) în perioada 2005-2004, fapt condiționat probabil, de ponderea mare a formelor asimptomatice în evoluția acestei boli.

Concomitent cu creșterea indicilor de morbiditate prin HC și CH de etiologie virală B și C, în RM în anii 2005-2009-2012-2013-2014 se atestă scăderea indicilor mortalității prin CH de la 101,8 (2005) până la 91,5 (2009), 81,6 (2012); 70,3 (2013); 75,2 (2014) cazuri/100 000 populație. Tendința de scădere a mortalității cauzate de CH în țara noastră, în paralel cu creșterea morbidității prin HC și CH, se explică prin perfecționarea mecanismelor de asistență medicală la toate etapele – de la nivelul MS al RM până la medicii de familie, prin acordarea de compensații pentru medicamentele folosite în hepatologie. Însă cifrele statisticii oficiale nu reflectă situația reală privind incidența BCDF în rândurile populației adulte din republică, având în vedere evoluția deseori asimptomatică a bolii sau cu semne clinice și paraclinice minore. Pacienții cu patologie hepatică deseori sunt diagnosticați ocazional.

Acest fapt confirmă necesitatea unor studii profilactice complexe a persoanelor aparent sănătoase cu studierea situației reale în ce privește incidența HC și a altor forme BCDF frecvent întâlnite. Metodele diagnosticării stării funcționale a ficatului în BCDF, în special în HCV B și HCV C, sunt bazate pe aprecierea ALT, AST, FA, GGTP o dată, a jeun, ceea ce face dificilă depistarea hepatitei cronice cu activitate minimală. Totuși, organismul uman prezintă un sistem dinamic, iar tulburările minimale, mascate, care se produc în celulele hepatice la etapele precoce de leziune, pot fi diagnosticate numai cu ajutorul probelor de stimulare speciale [67].

Datele prezentate anterior despre răspândirea HC B, C, D se bazează pe informațiile din rapoartele anuale oficiale ale MS al RM. Acestea reflectă situația doar parțial, deoarece statistica oficială ia în calcul numai cazurile de adresare la medicii din policlinicile sau staționarele republicii. Situația reală vizavi de răspândirea HC și CH în republică nu este cunoscută, deoarece într-un număr mare de cazuri aceste boli au o evoluție asimptomatică până la momentul decompensării procesului hepatic. Diagnosticarea precoce a acestor boli este posibilă prin examinare activă a populației. În anii 80-90 ai sec XX, la inițiativa și sub conducerea profesorului Vlada-Tatiana Dumbrava au început astfel de cercetări în diferite zone ale republicii în funcție de situația ecologică. Pe parcursul examinărilor s-a constatat că numărul pacienților suspecți pentru patologia hepatică este mare.

În timpul examenului primar al pacientului medicul poate presupune existența hepatopatiei sau a steatozei hepatice. Noțiunea de hepatopatie a fost introdusă în practica clinică de savantul german Gustav von Bergman în 1932 pentru a caracteriza existența leziunii parenchimatoase a ficatului, depistată la examenul primar. Date veridice, care să reflecte frecvența depistării hepatopatiei în timpul examenului primar în rândurile populației RM, încă nu sunt. Lipsesc și date despre frecvența ficatului gras, acest gen de informație putând oferi informații despre răspândirea reală a BCDF în țară.

Concluzii:

1. HC de etiologie virală rămân o problemă actuală a hepatologiei, condiționând, în lipsa tratamentului antiviral sau cu hepatoprotectoare, progresarea spre CH, iar în unele cazuri dezvoltarea cancerului hepatic, ceea ce comportă consecințe sociale și economice, și afectează calitatea vieții pacienților.
2. În lume sunt infectate cu VHB 350-400 milioane de persoane, cu VHC 180-200 milioane, iar cu VHD 15 milioane. În total, de boala hepatică cronică de etiologie virală sunt afectate cca 600 milioane de persoane.

3. Prevalenţa infecţiilor cu VHB, VHC şi VHD în lume este neuniformă şi depinde de nivelul economic al ţării, de genotipul virusului, de starea pacientului infectat, de posibilităţile diagnosticării precoce şi aplicării timpurii a tratamentului adecvat.
4. În R. Moldova se înregistrează creşterea continuă a indicatorilor ce caracterizează morbiditatea prin HC de etiologie virală, în special a celor provocate de VHC, pentru care lipseşte vaccinul.
5. În ţara noastră lipsesc date cu privire la frecvenţa reală a BCDF, depistate activ prin examene profilactice clinico-paraclinice.
6. RM deţine locul I în lume după mortalitatea cauzată de CH, deşi în ultimii ani se atestă o scădere uşoară a acestui indice.
7. Ameliorarea indicilor mortalităţii prin CH în ţara noastră poate fi condiţionată de:
   a) Nivel înalt de depistare a HC şi CH, dar care rămâne foarte scăzut în cazul infecţiei cu VHD;
   b) Respectarea obligatorie a metodelor de diagnostic la toate etapele de asistenţă medicală;
   c) Tratament individual adecvat al bolnavilor cu HC şi CH;
   d) Depistarea şi înlăturarea factorilor de risc, implicaţi în progresarea HC spre CH (factorii de „gazdă" şi virali);
   e) Profilaxia hepatitelor virale acute prin măsuri medicale şi nonmedicale (respectarea normelor de igienă personală, inclusiv igiena sexuală, mod de viaţă sănătos);
   f) Cunoaşterea particularităţilor răspândirii şi evoluţiei BCDF în diferite zone ale republicii, perfecţionarea metodelor de diagnostic precoce al infecţiilor virale cronice şi administrarea la timp a tratamentului antiviral adecvat.

Bibliografie

1. WHO. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2012. 2013, 11 January. http://www.who.int/nmt/events/2012 action_plan_ 20120726.pdf (accessed 23 november2012).
2. Mathers C.D., Salomon J.A., Ezzati M., Begg S., Lopez A.D. *Sensitivity and uncertainty analysis for burden of disease and risk factor estimates*. In: Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Murray C.J.K., Jamison D.T. eds: Global burden of disease and risk factors. New York, Oxford University Press, 2006, 399-426. http://www.dcp2/GBDorg/pubs
3. EASL Facts and Figures The Liver Vital for Life. Eu Statistical Yearbook 2006-2007. Epidemiological Report on Communicable Diseases May 2007.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, Vol. 57, Issue 1.Published online: March 20, 2012, http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00167-5/pdf
5. ВОЗ. Основные показатели здоровья в Европейском регионе. ВОЗ. 2013.

6. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver international* 2009, 29(S1):1-8
7. Shepard C.W., Simard E.P., Finelli L., Fiore A.E., Bell B.P. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol. Rew.* 2006; 28:112-25.
8. Mast E.E., Ward J.W. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. eds Vaccines 5th editions. Philadelphia, PA:Saunders 2008.
9. Zacharakis G., Kotsion S., Papoutselis M., Vafiadis N., Tzara F., Poulion E. et al. Changes in the epidemiology of hepatitis B virus infection following the implementation of immunization programmes in northeastern Greece. Euro Survelii, 2009; 14.
10. Ward J.W. Time for renewed commitment to viral hepatitis prevention. *Am J. Public Health,* 2008; 98(5): 779-781.
11. EASL Clinical practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of *Hepatology,* 2009, v.50, p.227-242
12. Chu C. J, Keeffe E. B., Han S. H., Perrillo R. P., Min A. D., Soldevila-pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study.*Gastroenterology* 2003. 12544451
13. Kumar A., Kumar S. I., Pandey R., Naik S., Aggarwal R. Hepatitis B virus genotype A is more often associated with severe liver disease in northern India than is genotype D. *Indian J Gastroenterol* 2005. 241922
14. Mahtab M. A., Rahman S., Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008. 7457464
15. Abdo A., Al-Jarallah B. M., Sanai F. M., et al., Hepatitis B genotypes: relation to clinical outcome in patients with chronic hepatitis B in Saudi Arabia.*World J Gastroenterol* 2006. *1270197024*
16. Sanchez-Tapias J. M., Costa J., Mas A., Bruguera M. & Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients.*Gastroenterology* 2002. *12318481856*
17. Suzuki S., Sugauchi F., Orito E., Kato H., Usuda S., Siransy L., Arita I., et al. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the Cote d'Ivoire: complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E.*J Med Virol* 2003. 69459465
18. Arauz-Ruiz, Norder PH, Robertson BH, Magnius LO, Genotype H. A new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002. *8320592073*
19. Kato H., Gish R. G., Bzowej N., Newsom M., Sugauchi F., Tanaka Y., Kato T., Orito E., Usuda S., Ueda R., Miyakawa Y. & Mizokami M. Eight genotypes (A-H) of hepatitis B virus infecting patients from San Francisco and their demographic, clinical, and virological characteristics. *J Med Virol* 2004. *73516521*
20. Devesa M., Loureiro C. L., Rivas Y., Monsalve F., Cardona N., Duarte M. C., Poblete F., Gutierrez M. F., Botto C., Pujol F. H. Subgenotype diversity of hepatitis B virus American genotype F in Amerindians from Venezuela and the general population of Colombia. *J Med Virol 2008* 802026
21. Thuy P. T., Alestig E., Liem N. T., Hannoun C., Lindh M., X Genotype, C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam-genotypes B4 and C1 predominate. *J Med Virol* 2010. 8213271333
22. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., *et al.* A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J.*J Virol* 2009. *831053847*
23. Sumi H., Yokosuka O., Seki N., Arai M., Imazeki F., Kurihara T., et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 2003. 371926
24. Matsuura K., Tanaka Y., Hige S., *et al.* Distribution of hepatitis B virus genotypes

among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A.*J Clin Microbiol* 2009. *4714761483*
25. Suzuki Y., Kobayashi M., Ikeda K., *et al.* Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J MedVirol* 2005. *763339*
26. Zhang H. W., Yin J. H., Li Y. T., *et al.* Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China. *Gut* 2008. *5717131720*
27. Kao J. H., Chen P.. J, Lai M. Y., Chen D. S. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000. 118554559
28. Thakur V., Guptan R. C., Kazim S. N., Malhotra V., Sarin S. K. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 2002. *17*16570
29. Chan H. L., Hui A. Y., Wong M. L., *et al.* Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004. *53*14941498
30. Yuen M. F., Sablon E., Wong D. K., Yuan H. J., Wong B. C., et al. Role of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B exacerbation. *Clin Infect Dis* 2003. 37593597
31. Orito E., Ichida T., Sakugawa H., Sata M., Horiike N., et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001. *34*590594
32. Rizetto M. Hepatitis D: the come back? *Liver international* 2009, 29 (sl):140-142
33. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378:73-85.
34. Değertekin H., Yalzin K., Yakut M., Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28(4): 494-498
35. Wedemeyer H. Hepatitis D – diagnosis and treatment. In book's: Hepatology (A clinical textbook Flying Publisher). 2012: 174-188
36. Mederach J., Bremer B., Heidrich B., Kirschner J., Deterding K., Bock T., et al. Establishment of a nivel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assayusing the Cobas Taq Man platform to study HDV RNA Kinetics. *J.Clin.Microbiol.* 2010; 48: 2022-2029.
37. Okamoto H., Tsuda F., Sakugawa H., R. Sastrosoewignjo I., Imai M., et al., Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: Comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988. 6925752583
38. Lin C. L, Kao J. H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances.*J Gastroenterol Hepatol* 2011. 112330
39. Dancygier H. Viral infections by hepatotropic virus. S. Susser, A Dragan, S. Zedzem, Ch Sarrazin, J. H. Lefkowitch. H. Dancydier Viral infections by hepatotropic viruses p. 671-788. In: Clinical Hepatology vol.2. Springer Heidekberberg London, New York, 2010.
40. Esteban J.J., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe *J.Hepatology.* 2008; 48:148-162.
41. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011. August, p.245-264, vol. 55, issue 2.
42. Armstrong G.L., M Wasley A., Simard E.P., McQuillan G.M., Kuhnert W.L., Alter M.J. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1999, through 2002. *Ann. Intern.* Med. 2006; 144(10):705-714.
43. Wasley A., Grytdal S., Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis – United States 2006. MMWR.Suveill. Summ. 2008, mar 21; 57(2):1-24.
44. Труханов Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. Санкт-Петербург *Фолиант,* 2010, стр. 258.
45. Lavanchy Daniel. The global Burden of hepatitis C. *Liver international* 2009; 29(s1:74-8).
46. Vinod K. Dhawan. Hepatitis C. medscape. Drugs Diseases and procedures Reference Dec. 31.2013

47. Van der Laar T.J.W., Matthews G.V., Prins M., Danta M. Acute hepatitis C in HIV – infected men WHO have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*, 2010; 24:1799-1812
48. Kuike C., Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. Methods *Mol.Biol.* 2009;510:33-53.
49. Antaki N., Craxi A., Kamal S., Moucari R., Van der Merwe S., Haffar S., et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4.5 and 6 an international consensus report. *Liver Int.*, 2010; 30:342-355.
50. Boesecke Ch., Jan-Christian Wasmuth. Hepatitis C. In book's: S. Mauss, Th Berg, K. Rochstronh, Ch. Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology*, 2012, p. 44-54. Fluing Publisher.
51. Thompson C.J., Rogers G., Hewson P., Wright D., Anderson R., Cramp M., et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-206.
52. El-Seray H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012:142:e1261.
53. Yang J.D., Roberts L.R. Hepatocellular carcinoma: a global view Nat. Rev. *Gastroenterology. Hepatology.* 2010; 7:448-458.
54. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur.J.Cancer.* 2010; 46:765-781.
55. Sears D. Fatty liver. http://medicine.medscape.com / article/175472 print.2010 jau 5. 1-14
56. Volzke H. Multicausality in fatty liver disease: is there a rationale to distinguish between alcoholic and nonalcoholic origin? *World J Gastroenterol*, 2012; 21: 3492-3501.
57. Dumbrava V.-T. Hepatologia bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005, 334 p.
58. Dumbrava V-T., Lupașco Iu., Țurcan S., Harea Gh. Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică. *Curierul medical*, 2010; 5(317): 7-10.
59. Vos B., Moreno C., Nagy N., fery F., Cnop M., Vereerstraeten P., et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean –NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011; 74: 389-394.
60. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol* Ther, 2011; 34: 274-285.
61. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehe A.M., Brunt E.M., Cusi K., et al. Practice Guideline by the American Association for the Study of the Liver Disease. American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association Hepatology, 2012; 55: 2005-2023.
62. Farrell G.C., van Rooyen D., Gan L., Chittyru S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenetic prognostic and therapeutic implications. *Gut*, 2012; 10: 837-858.
63. Spînu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L. Hepatita virală B. Chișinău, 2008, p.199
64. Spînu C., Holban T., Guriev V., Spînu I. Hepatite virale și HIV. Chișinău, 2013, p.296
65. Ликий И.В., Сологуб Т.В., Семеняко Н.А. Сравнительная характеристика структуры болезненности хроническими вирусными гепатитами в трех различных зонах Республики Молдова. *Noutăți medicale*, 2009; 15(1):28-40.
66. Dumbrava V.-T., Proca N., Lupașco Iu., Harea Gh. Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. *Sănătatea Publica, economie și management în medicina.* 2013, vol.5(50), p. 7-12.
67. Lupașco Iu. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău: Editura „Ericon", 2014, 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4

ROLUL HORMONILOR ESENȚIALI ÎN ORGANISMUL UMAN

2.1 Interacțiunea hormonilor cu sistemul enzimatic

Noțiunea „hormon" (provenit de la cuvântul *excitare* din limba greacă) a fost introdusă în 1902 de către Baylise și Starling pentru a defini „orice substanță produsă de celula normală, indiferent de localizarea ei și transportată cu fluxul sanguin la distanță, spre alte structuri, această acțiune fiind benefică pentru întreg organismul" [1]. După prima utilizare a noțiunii de hormon au fost completate cunoștințele despre structura chimică a acestor compuși, rolul lor în organismul uman, mecanismele reglării și metabolismul. Hormonii influențează funcționarea întregului organism, modulează funcții specifice (excitabilitate, respirație, digestie) și unele procese biologice precum creșterea, îmbătrânirea, utilizarea energiei, reacțiile emoționale, susceptibilitatea la stres [2; 3].

Particularitățile acțiunii biologice a hormonilor:

- exercită acțiunea biologică la concentrații minime – de la 10^{9} până la 10^{12} într-un mililitru
- realizează acțiunea la distanță de la locul secreției
- au acțiune specifică: efectul fiecărui hormon este deosebit de al altora
- se sintetizează și se inactivează foarte rapid, din care cauză acțiunea lor este de durată scurtă
- acțiunea în organismul integru este determinată în mare măsură de influența SNC
- au rol de mesager în procesul de transfer a informației de la sistemul nervos la celula corespunzătoare
- glandele cu secreție internă și hormonii produși de ele constituie un sistem unic, în interiorul căruia există legături reciproce realizate prin mecanisme feed-back

Hormonii posedă acțiune specifică asupra celulelor sensibile. Diverși excitanți extrinseci și intrinseci provoacă impulsuri în structuri specifice (receptori) și foarte sensibile [4]. Impulsurile sunt transmise până la SNC, hipotalamus, locul de sinteză a substanțelor hormonal active – releasing-factori care ulterior modulează funcția glandelor endocrine [5]. Releasing-factorii nu accedează în circulația sistemică, dar traversează sistemul hipofizar portal, pentru a dirija biosinteza și secreția hormonilor tropi de către celulele specifice hipofizare. Ulterior aceștia sunt transportați spre glandele endocrine, participând la sinteza hormonilor specifici care, ajungând prin circulația sistemică la organe și țesuturi, modulează funcționarea lor, participă la multitudinea reacțiilor fiziologice și clinice ale organismului integru *(Tabelul 3)* [6].

După structura chimică, hormonii pot fi proteici sau steroizi. Clasificarea cea mai utilizată este bazată pe structura chimică și compoziția lor:

1. Peptide: ACTH, vasopresina, oxitocina, glucagonul, calcitonina, somatostatina, endorfinele.
2. Proteine compuse: glicoproteide (hormonii foliculostimulant, luteinizant, tireotrop).
3. Proteine simple: prolactina, hormonul somatotrop, insulina.
4. Derivații aminoacizilor: adrenalina, noradrenalina, tiroxina, serotonina, melatonina etc.
5. Compuși steroizi: hormonii cortexului suprarenal (corticosteroizii), hormonii sexuali (androgeni, estrogeni).

Funcțiile esențiale ale hormonilor constau în accelerarea sau încetinirea reacțiilor chimice celulare, necesare pentru menținerea echilibrului homeostazic și adaptării metabolice structurale și funcționale a diverselor țesuturi și organe la necesitățile variabile ale organismului.

Hormonii asigură controlul funcțiilor metabolice, începând cu transportul transmembranar al substanțelor folosite la nivelul celular în scop practic, energetic sau funcțional și sfârșind cu procesele de creștere sau secreție glandulară.

Hormonii reglează funcțiile metabolice, concomitent sau succesiv cu reacțiile nervoase somatovegetative, întrucât sunt secretați ca răspuns la stimulii nervoși sau ca urmare a stimulării altor glande endocrine. Relațiile dintre hormoni pot fi de tip aditiv sau antagonist, realizate fie la nivelul receptorului, fie la nivelul verigii neuroendocrine reglatorii (Fig. 9)

Etapa finală a acțiunii hormonilor este localizată în țesuturile-țintă, care conțin formațiuni specifice pentru legătura cu receptorii hormonali. Receptorii pentru hormonii proteici și peptidici sunt localizați pe partea externă a membranei celulare [7; 8]. Receptorii hormonilor steroizi se găsesc în citoplasma și nucleul celulelor. O caracteristică generală a receptorilor este respectarea structurii chimice și spațiale strict specifică hormonului. Mecanismele intime ale acțiunii hormonilor încă nu sunt pe deplin cunoscute și se studiază [9; 10; 11].

Mecanismele cel mai bine cunoscute ale hormonilor sunt:

- Activarea sintezei chimice specifice intracelulare;
- Activarea sau inhibarea sistemelor respiratorii (tip membrano-celular);
- Activarea secreției celulare (tip membrano-celular);
- Modificarea permeabilității membranelor celulare (tip membranar);
- Participarea în procesele de contracție și relaxare a muschilor;

Informaţia senzorială din mediul înconjurător

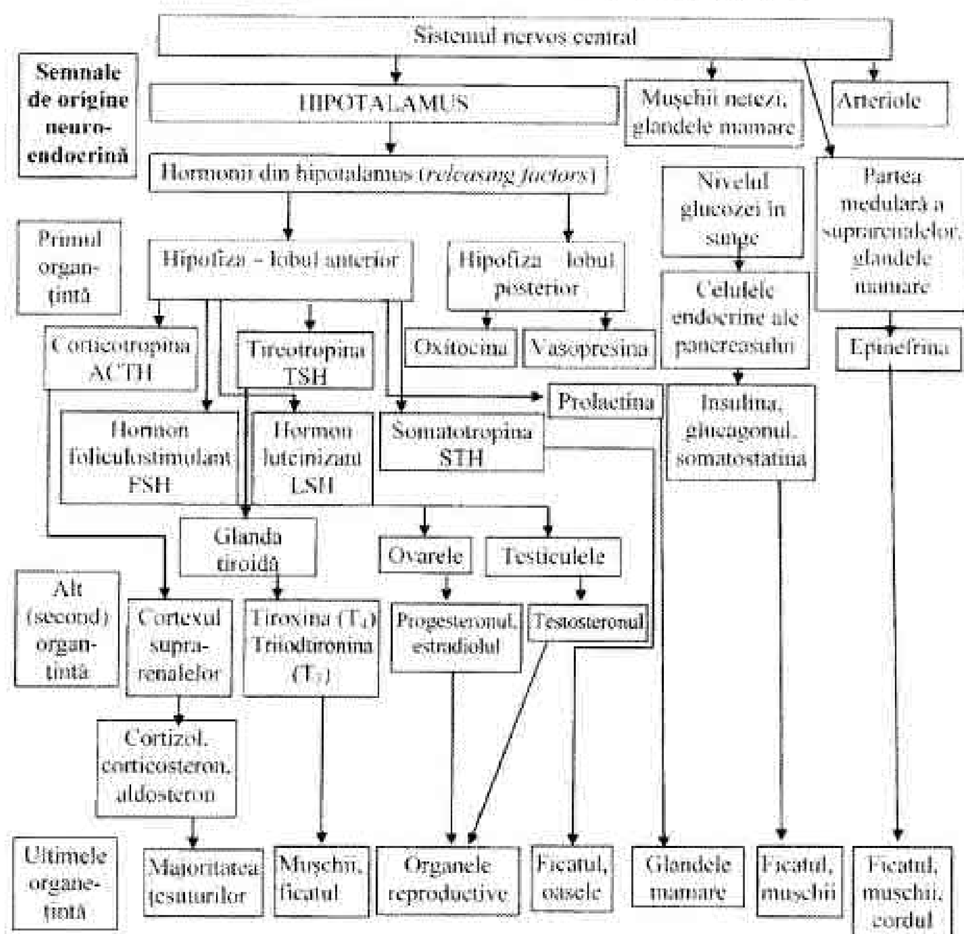


Figura 9. **Sistemul endocrin şi organele-ţintă de acţiune a hormonilor**

- Stimularea proceselor genetice în nucleu (tip nuclear sau citozolic).

Conform unor opinii, acţiunea hormonilor se realizează prin modificarea vitezei reacţiilor enzimatice, datorită schimbării structurii fizice a enzimelor. Exemplu al acestui mecanism este acţiunea adrenalinei şi glucagonului asupra sistemului de fosforilare cu participarea adenilatciclazei. Această enzimă iniţiază efectele intracelulare ale hormonilor, fiind un mediator intracelular hormonal sau mesager hormonal secundar. Pentru medierea acţiunii hormonilor, mesagerul prim „este chiar hormonul activator" iniţial. Medierea acţiunii hormonilor se realizează cu ajutorul mesagerului prim, care serveşte ca „hormon activator iniţial".

Mecanismul cu participarea AMPc este calea pe care ***următorii hormoni (şi mulţi alţii) pot stimula ţesuturile-ţintă***:

- Adrenocorticotropina (ACTH)
- Hormonul tireostimulator (TSH)
- Hormonul luteinizant (LSH)
- Hormonul foliculostimulant (FSH)
- Vasopresina
- Hormonul paratiroidian
- Glucagonul
- Catecolaminele
- Secretina

***Hormonii hipotalamici de eliberare (releasing-factori)*:**

1) Tip membranar: sub acţiunea hormonului se modifică permeabilitatea membranei celulare pentru unele substanţe biologic active. De exemplu, insulina activează sistemul transportator al glucozei, favorizând penetrarea acesteia în celulă.
2) Tip membrano-celular: hormonul nu penetrează în celulă, dar influenţează metabolismul celular prin intermediul mesagerilor secundari (cum ar fi nucleotidele ciclice: AMP, GMP). Hormonul corespunzător se leagă cu receptorul său de pe suprafaţa celulei. Complexul hormon-receptor interacţionează în citoplasmă cu proteina conectoare, configuraţia căreia se modifică. Ca rezultat se activează procesele de fosforilare a proteinelor celulare, realizându-se efectele lor. Rol de mesager secundar are calciul. La suprafaţa celulei se formează complexul hormon-receptor, ceea ce duce la modificarea activităţii enzimei Ca-ATP-aza. Ionii de Ca pătrund în citoplasma celulară, formează complexe cu proteina calmodulina, care reglează activitatea fermenţilor în celula corespunzătoare.
3) Tipul nuclear (citozolic) este caracteristic pentru hormonii steroizi – proteine lipofile care penetrează prin membrana celulară în citozol, unde se leagă cu receptorul. Acest complex hormon-receptor penetrează în nucleu şi modifică activitatea genomului, astfel influenţând procesul de sinteză a enzimelor. În aşa mod se modifică activitatea şi direcţia reacţiilor biochimice celulare.

De exemplu, hormonii corticoadrenali la nivelul ovarelor şi testiculelor modulează sinteza proteinelor în celulele-ţintă. Unele dintre aceste proteine sunt enzime care, la rândul lor, activează alte funcţii celulare. Aldosteronul pătrunde în citoplasma celulelor tubulare renale, care conţin o proteină receptor specifică aldosteronului. După 45 minute încep să apară în celulele tubulare renale proteine, care promovează reabsorbţia sodiului din tubi şi secreţia tubulară a potasiului.

Hormonoidele (substanţe hormon-like) sunt sintetizate în celulele tractului gastrointestinal, în celulele renale şi ale ţesutului conjunctiv. Aceste substanţe n-au glande endocrine specifice, nu se secretă în sânge, dar acţionează în locul de sinteză.

Tabelul 3. **Hormoni şi substanţe hormonoide – funcţiile şi organele principale secretoare**

Hormonii din clasa: **Peptidelor:** Tireotropin releasing hormon (TRH)	Hipotalamus	Stimulează eliberarea tireotropinei din partea anterioară a hipofizei
Corticotropină* (hormon adreno-corticotropin - ACTH)	Partea anterioară a hipofizei	Stimulează sinteza steroizilor adreno-corticali din cortexul suprarenalelor
Tireotropină* (hormon tireostimulator – TSH)	Partea anterioară a hipofizei	Stimulează sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni
Hormon foliculostimulant* (FSH)	Partea anterioară a hipofizei	Stimulează funcţia ovarelor
Hormon luteinizant* (LSH)	Partea anterioară a hipofizei	Stimulează funcţia ovarelor în perioada ciclului menstrual, în sarcină
Somatotropină* (hormon de creştere - STH)	Partea anterioară a hipofizei	Stimulează în ficat producţia factorilor de creştere
Vasopresină (hormon antidiuretic – ADH)	Partea posterioară a hipofizei	Ridică presiunea arterială, participă în reabsorbţia apei prin rinichi
Insulină* Glucagon	Pancreasul Partea posterioară a hipofizei	Stimulează absorbţia şi utilizarea glucozei Stimulează producţia glucozei în ficat
Aminelor: Epinefrină (Adrenalină)	Partea medulară a suprarenalelor	Reacţionează ca răspuns la stres, accelerează frecvenţa pulsului, contracţiilor cardiace
Tiroxină* (hormonii tiroidieni)	Glanda tiroidă	Stimulează metabolismul în ţesuturi
Steroizilor: Cortizol* Aldosteron* β-Estradiol* Testosteron* Progesteron*	Cortexul suprarenalelor Cortexul suprarenalelor Ovare Testicule Corpul galben în ovare	Ridică nivelul glucozei, limitează utilizarea glucozei Reglează retenţia Na şi presiunea arterială Reglează activitatea ţesuturilor Reglează activitatea reproductivă la femei Reglează activitatea reproductivă la bărbaţi Reglează activitatea în timpul ciclului menstrual şi în sarcină
Substanţe hormon-like – Eicosanoide: prostaglandine	În majoritatea ţesuturilor	Participă ca triger în contracţia musculară
Leucotriene	Leucocite (celule albe în sânge), splină s.a.	Cauzează constricţia bronhiilor, sunt incluşi în reacţiile de hipersensibilitate
Tromboxani	Trombocite şi alte ţesuturi	Reglează procesele de coagulare a sângelui, vasoconstricţia, agregarea trombocitelor

* - cu steluţă sunt notaţi hormonii care au fost cercetaţi în lucrarea prezentată

Hormonii și enzimele

Interacțiunea dintre hormoni și enzime se realizează prin:

1. Participarea enzimelor la sinteza hormonilor.
2. Influența hormonilor asupra enzimelor.
3. Influența enzimelor asupra hormonilor.

Participarea enzimelor la sinteza hormonilor. Implicarea enzimelor în procesul de sinteză a hormonilor se explică prin: sinteza catecolaminelor necesită enzime catalizatoare a transformării fenilalaninei în tirozină, apoi în dioxifenilalanină, dopamină, noradrenalină, adrenalină.

Există și enzime care participă la sinteza hormonilor steroizi, fie pe calea oxidării și restructurării inelelor steroide, fie din acetat activ. În procesul sintezei hormonilor tiroidieni se intersectează acțiunile a două enzime. Una contribuie la transformarea tirozinei, detașarea lanțului lateral al moleculei și cuplarea cu altă moleculă. Alt sistem enzimatic, în legătură funcțională cu primul, catalizează oxidarea iodului și includerea lui în mediul organic.

Mecanismele de influență a hormonilor asupra enzimelor

Tiroxina are efect asupra carboanhidrazei, citocromoxidazei, succinatdehidrogenazei. TSH modifică activitatea transaminazelor, glutaminazei hepatice, renale și musculare. Sub acțiunea catecolaminelor, glucagonului și altor hormoni fosforilaza neactivă poate fi convertită în forma sa activă, catalizatoare a reacției de transformare a glicogenului în glucozo-1-fosfat catalizatorul-cheie pentru dezintegrarea glucidelor și pentru alte procese bioenergetice. Aceste procese complexe se desfășoară cu participarea acidului adenozinmonofosfat, transformat cu ajutorul enzimelor sistemului ciclazic în forma ciclică: acidul 3'-5'- adenozinmonofosforic, necesar pentru convertirea fosforilazei neactive în forma activă [12]. Astfel, etapa intermediară a acțiunii hormonului asupra enzimei este prezentată de „ciclizarea" componentului de bază al sistemului adenilatciclazic, indispensabil pentru procesele bioenergetice din celulă.

Acțiunea specifică, care apare în fiecare tip de celulă-țintă ca răspuns la AMPc, depinde de natura mecanismului intracelular și de tipul setului de enzime al celulei. Drept urmare, celulele-țintă îndeplinesc funcții diferite:

1. Inițierea sintezei chimice intracelulare specifice.
2. Determinarea contracției sau relaxării musculare.
3. Inițierea secreției celulare.
4. Alterarea permeabilității celulare.
5. Alte efecte biologice în organismul uman.

Enzimele şi hormonii

În organismul omului hormonii sunt supuşi diverselor procese: cuplării cu compuşi de molecularitate înaltă şi joasă, oxidării, reducerii, metilării şi dismetilării etc. Este importantă formarea compuşilor pari cu acid glucuronic (glucuronid de estradiol sau estrină). Enzimele oxidative participă în transformările catecolaminelor şi corticosteroizilor. Insulina se modifică sub acţiunea enzimelor de oxido-reducere, care interacţionează la nivelul legăturilor disulfidice, dar poate fi influenţată şi de peptidazele tisulare. La metabolismul hormonilor hipofizari, glucagonului, hormonului paratiroid participă proteazele şi peptidazele tisulare.

Sub aspect istoric, studierea acţiunii enzimelor asupra hormonilor se reducea la mecanismele de inhibiţie, cu toate că în unele cazuri produsele metabolismului unor hormoni posedă activitate fiziologică, diferită de cea a hormonului iniţial. De exemplu, tiroxina (T4) şi triiodtironina (T3) în ţesuturile periferice se supun dezaminării şi decarboxilării, transformându-se în substanţe biologic active: acizii tetraiodacetic şi tetraiodpropionic (şi respectiv triiodacetic şi triiodpropionic). Fenomene similare se produc şi în procesele steroidogenezei. În cortexul suprarenal, la oxidarea catecolaminelor de către monoaminooxidază pe calea „chinoidică", se produc metaboliţi biologic activi cu funcţii şi proprietăţi noi. Astfel, interacţiunea hormonilor şi enzimelor în organismul viu reprezintă un sistem dinamic cu mobilitate înaltă, pentru care este caracteristică reglarea şi autoreglarea [9].

Se presupune că diferiţi hormoni îşi realizează acţiunea asupra enzimelor prin mecanisme diverse şi cu ajutorul diverşilor mesageri. Posibil că unul şi acelaşi hormon poate implica mesageri diferiţi, acţionând asupra aceleiaşi enzime, dar pe căi diferite în dependenţă de condiţii. Această acţiune poate fi activatoare (sau inhibitoare), mai mult sau mai puţin specifică, sau este posibilă o interacţiune reglatoare mai complexă asupra proceselor enzimatice, dar şi la etapele de biosinteză a enzimelor.

Bibliografie

1. Гроллман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы. Издательство: Медицина, 1969 г. ISBN: 200002486948. стр. 512
2. Бышевский, А.Ш.; Терсенев, О.А. Биохимия для врача. Издательство: Екатеринбург: Уральский рабочий. 1994 г. стр. 384
3. Пустовалова, Л. М. Практикум по биохимии: для студентов вузов. Издательство: Ростов н/Д : Феникс, 1999. стр.544. ISBN 5-222-00829-0
4. Smirnova O.V., Bogorad R.L.Short forms of membrane receptors: Generation and role in hormonal signal transduction в журнале Biochemistry (Moscow), издательство Maik Nauka/Interperiodica Publishing (Russian Federation), 2004. том 69, № 4, с. 351-363
5. Costanzo, Linda S. Physiology. Book of Hagerstwon; Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — ISBN 0-7817-7311-3.

6. Nelson D.L., Cox M.C. Lehninger Principles of Biochemistry 5th Edition. W.H.Freeman and Co. 2008. p.1152. ISBN-13: 978-1464126116 ISBN-10: 1464126119
7. Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9839/
8. Aranda, A.; Pascual, A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiological Reviews*. 2001. 81 (3): 1269–1304. ISSN 0031-9333
9. Tepperman D., Tepperman H. Metabolic and Endocrine Physiology, 5th ed. Chicago:Year Book, 1987. p. 284.
10. Badiu Gh., Teodorescu Exarcu I. Fiziologie. București., Editura Medicala. 1993. p. 325.
11. Hall J.E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13-th edition. 2015. p. 1168 ISBN-13: 978-1455770052 ISBN-10: 1455770051
12. Prough RA, Linder MW, Pinaire JA, Xiao GH, Falkner KC. Hormonal regulation of hepatic enzymes involved in foreign compound metabolism. *FASEB J.* 1996 Oct; 10 (12):1369-77.

FICATUL ȘI HORMONII

La nivelul ficatului se produc o serie de modificări esențiale ale diferitor substanțe de la molecule mai simple până la cei mai complecși hormoni. Procesele se desfășoară în raport cu necesitățile structurilor constituitive și funcționale ale ficatului, și depind de necesitățile întregului organism [1; 2].

Ficatul participă la asigurarea și reglarea metabolismului glucidelor, lipidelor, proteinelor, vitaminelor și mineralelor, la procesele de formare și secreție a bilei, dezintoxicare, de reglare a proceselor de creștere și dezvoltare a organismului, de menținere a funcțiilor sexuale normale și a răspunsului imunologic adecvat.

Toate aceste funcții hepatice se realizează cu implicarea hormonilor produși de glandele endocrine. Sinteza și secreția majorității hormonilor se inițiază prin acțiunea semnalelor stimulatorii sau inhibitorii asupra zonelor hipotalamice. Stimularea sau inhibarea funcției neuronilor peptidergici este rezultatul interacțiunii cu rețeaua complexă de neuroni monoaminergici. Semnalul transmis de la neuronii monoaminergici spre cei peptidergici va fi interpretat ca stimulator sau inhibitor în funcție de starea funcțională a altor neuroni ai SNC, situați în apropiere sau la distanță. Activitatea neuronilor hipotalamici peptidergici este reglată de o serie de substanțe (dopamina, noradrenalina, acidul γ-aminobutiric), în al căror metabolism este implicat ficatul [3; 4].

Activitatea secretorie a celulelor hormonale depinde de sensibilitatea lor individuală față de peptidele hipotalamice (releasing-factori), dar și de starea funcțională a ficatului. Selectivitatea înaltă prin care hipofiza secretă anumiți hormoni (foliculostimulant, luteinizant, somatotrop, tireotrop, adrenocorticotrop, prolactina) este determinată de complexitatea semnalelor neuroumorale și se realizează în condițiile funcționării adecvate a sistemelor enzimatice ale ficatului. Hormonii sintetizați de glandele-țintă endocrine (hormonii steroizi sexuali, tiroidieni, glucocorticoizii) participă la reglarea sintezei hormonilor tropi omonimi prin mecanisme feed-back. Această legătură poate avea punctul de conexiune situat în hipofiză sau la nivelul hipotalamusului și poate fi dereglată în patologia hepatică *(Fig. 10)* [5].

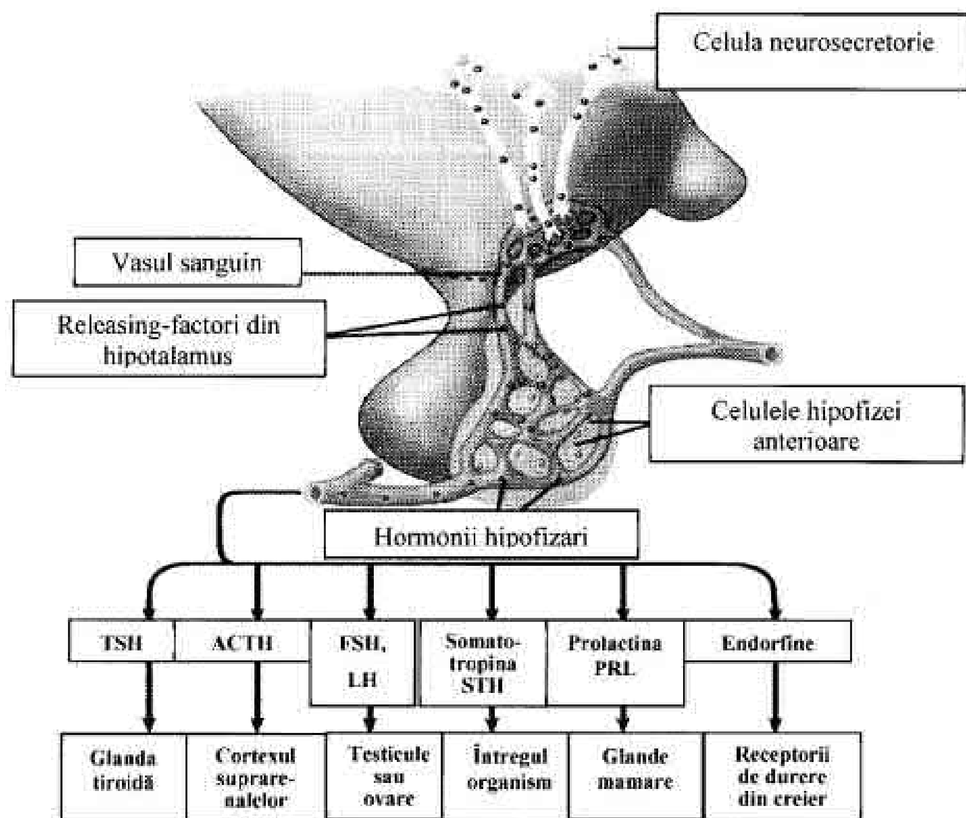


Figura 10. **Secreţia hormonilor hipofizari realizată prin stimularea neurală şi eliberarea releasing-factorilor**

3.1 Hormonii hipofizari (corticotropina, somatotropina)

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sau corticotropina este hormonul hipofizar care controlează trofica şi activitatea secretorie a suprarenalelor. Are masa moleculară 4500 şi este format din 39 de aminoacizi. Sediul secreţiei ACTH sunt celulele corticotrofe bazofile situate în partea anteromedială a adenohipofizei, dar şi în neurohipofiză, mai ales în partea anterioară, şi constant în hipotalamus (*pars tuberalis*). Corticotropina se eliberează din celulele corticotrofe concomitent şi în cantităţi echimoleculare cu BLHP (B-lipoproteina). Paralel cu aceste descărcări de ACTH se produc şi modificări corespunzătoare ale secreţiei şi concentraţiei cortizolului. Controlul secreţiei hormonului adrenocorticotrop se realizează similar controlului celorlalţi hormoni tropi hipofizari [6], atât de către un neurohormon hipotalamic corticoliberina, cât şi printr-un mecanism de feed-back cu ansă lungă, declanşat de variaţiile concentraţiei plasmatice a glucocorticoizilor liberi *(Fig.11)*.

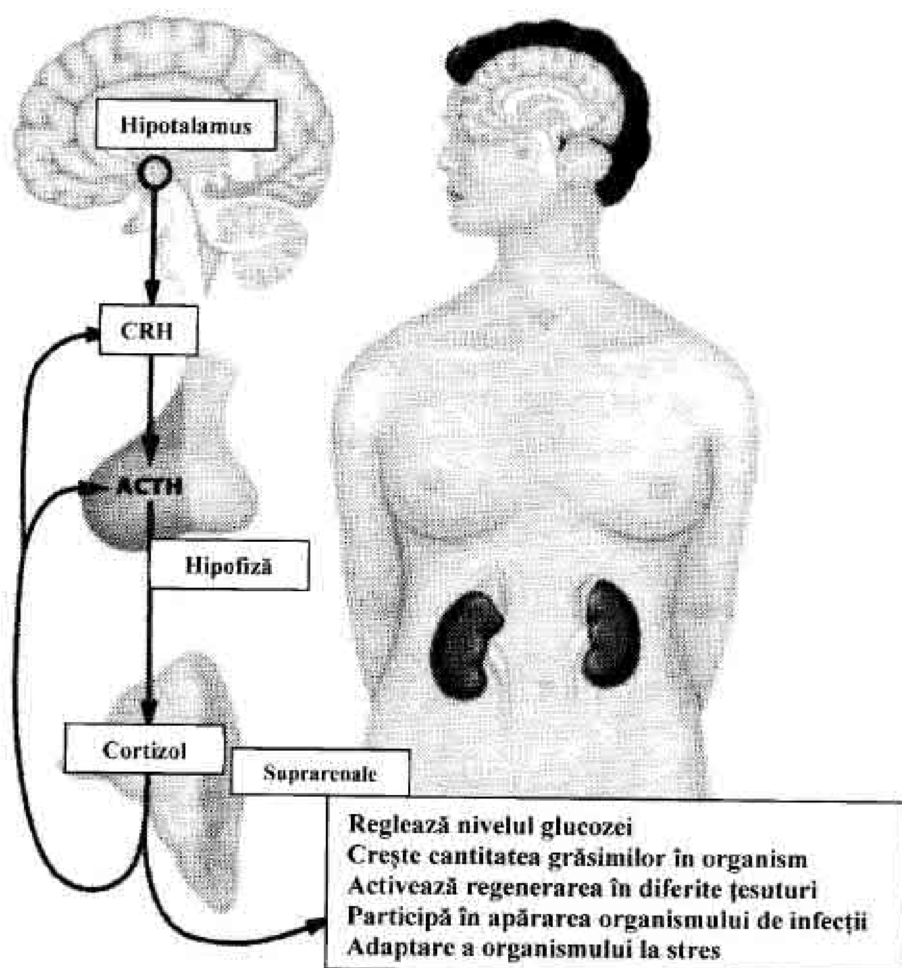


Figura 11. **Efectele biologice ale ACTH**

Efectele biologice primare sau principale ale corticotropinei se exercită asupra celulelor corticosuprarenalelor, care au pe membrana plasmatică receptori specifici cu mare afinitate pentru ACTH. Legarea ACTH de receptorii specifici de pe celulele-țintă în prezența Ca^{2+} este urmată de activarea adenilatciclazei membranare, iar la câteva secunde de creșterea intracelulară de AMPc care, la rândul său, fosforilează fosfoproteinkinazele și histonele stimulatori ai sintezei corticosteroizilor. Efectul principal al ACTH constă în activarea conversiei colesterolului în delta-5-pregnenolon – precursorul tuturor steroizilor corticosuprarenali. Deci, ACTH activează sinteza atât a glucocorticoizilor, cât și a mineralocorticoizilor și a dihidroepiandrosteronului (precursor al androgenilor). În condiții obișnuite, stimularea secreției de cortizol reprezintă efectul corticosuprarenalian principal al ACTH, iar stimularea celorlalți hormoni steroizi este minimă [7; 6; 4].

Efectele biologice ale ACTH se datorează efectelor metabolice ale hormonilor glucocorticoizi. În esență, este vorba de activarea metabolismelor glucidic, proteic și lipidic.

La pacienți, introducerea de ACTH exogen în doze mari sau sinteza excesivă de acest hormon în celulele corticotrofe stimulează nu numai secreția glicocorticoizilor din cortexul suprarenalelor, ci provoacă și creșterea aldosteronului pe o perioadă scurtă. Efectele biologice ale corticotropinei sunt strâns legate de structura hormonului, particularitățile fizico-biologice [8].

Actualmente sunt dovezi că ACTH participă activ în reacțiile de adaptare a omului la factorii nocivi din mediul ambiant, diferite stresuri [9; 10; 11]. ACTH are efecte neurotrope (fără activitatea steroidogenă) sau directe periferice, realizabile de structura hormonului (N-fragmentul terminal de ACTH) [12; 13]. De asemenea, stimulează și sinteza melaninei în melanocite [14; 15; 16], generând hiperpigmentarea pielii (insuficiența suprarenalelor, sindromul Nelson). Acest hormon activează regenerarea în diferite țesuturi [17; 18], inclusiv în ficat, îndeosebi în hepatite toxice [19], stimulează procesele imunoinflamatorii [20; 21; 22; 23; 24].

Sistemul ACTH-glucocorticoizi este implicat în funcționarea mecanismelor complexe de adaptare a organismului la stres. Orice patologie somatică, inclusiv bolile cronice difuze ale ficatului, reprezintă un stres de durată variată pentru întreg organismul.

Deși în patologia ficatului nivelul ACTH poate fi modificat, sunt foarte puține publicații bazate pe studierea ACTH în serul pacienților cu BCDF [25; 26; 27]. V. A. Dumbrava studiind concentrația ACTH a jeun și în dinamica testului de toleranță la glucoză la bolnavii cu HC, CH, steatoză hepatică și hepatită reactivă nespecifică, a determinat creșterea nivelului ACTH și cortizolului în hepatita reactivă nespecifică, asociată cu încetinirea curbei de toleranță la glucoză și cu păstrarea nivelului înalt de hormoni până la sfârșitul probei (2,5 ore). În steatoza hepatică nivelul bazal al ACTH și cortizolului a fost scăzut comparativ cu grupul de control și cu HC. Administrarea de glucoză a dus la o creștere ușoară a concentrației ACTH și cortizolului în steatoza hepatică (30-60 min), dar care nu a atins valorile grupului de control. Această ascensiune nu a avut tendința de scădere spre finele probei. În hepatitele cronice active, concentrațiile ACTH și cortizolului au avut valori semnificativ mai mari versus persoanele sănătoase, atât a jeun, cât și la 120-150 min ale probei. În ciroza hepatică, cu toate că s-a înregistrat creșterea concentrației ACTH (concomitent cu scăderea conținutului cortizolului), comparativ cu grupul de control, stimularea cu glucoză a avut efect paradoxal asupra cineticii hormonului – scăderea

lui la 30-90 min. ale probei și creșterea la 120-150 min. Aceste date susțin existența interrelațiilor complexe dintre concentrația ACTH (și cortizolului) în serul pacienților cu patologie hepatică și gradul severității acesteia.

La studierea concentrației hormonilor ACTH, STH și cortizolului la copiii cu hepatite cronice virale B și C, înainte și după tratamentul antiviral cu „Viferon" (α-interferon), s-au depistat dereglări evidente ale statutului hormonal, îndeosebi în concentrația ACTH (cortizol, STH) la copiii cu HCVB și HCVC mai mari de 12 ani [26]. Aceste modificări au fost diferite în funcție de factorii etiologici ai hepatitelor virale și de nivelul viremiei în serul sanguin. Efectele extraadrenaliene ale ACTH constau în stimularea lipolizei în adipocite, activarea captării de glucoză și aminoacizi în mușchi, stimularea secreției de insulină și de somatotropină. Aceste efecte apar numai în cazul hipersecreției excesive de ACTH.

Hormonul somatotrop (STH)

Printre hormonii axei hipotalamo-hipofizare-ficat un rol deosebit revine hormonului somatotrop (STH) [28]. Somatotropina (hormonul de creștere – STH) are masa moleculară 22 000 și constă din 191 de aminoacizi [29; 15].

STH are rol major în stimularea creșterii celor mai multe țesuturi ale organismului, capabile de creștere. Sediul secreției somatotropinei sunt celulele somatotrofe răspândite în toată adenohipofiză, predominând în părțile laterale.

Controlul secreției STH se realizează de către un cuplu hormonal hipotalamic: somatoliberina, cu acțiune stimulatorie, și somatostatina, cu acțiune inhibitorie. Secreția și eliberarea STH este rezultatul echilibrului dintre aceste influențe stimulatorie și antagoniste hipotalamice controlate, la rândul său, de un sistem integral de factori neurali (centrali și periferici), metabolici și hormonali, care adaptează permanent eliberarea de STH la necesitățile organismului [7; 30; 31].

În reglarea concentrației plasmatice adecvate a STH la omul sănătos participă mecanismele de autoreglare: prin reacțiile de feed-back pozitiv sau negativ are loc stimularea sau inhibarea secreției acestui hormon. Ca factori stimulatori nespecifici intervin: hipoglicemia (insulina), aminoacidemia (arginina) și hormonii tiroidieni, care acționează sinergic cu STH asupra creșterii somatice [32]. Hiperglicemia și estrogenii inhibă secreția hormonului de creștere. Agresiunile nociceptive, stresul determină hipersecreția nu numai de ACTH, ci și de STH, prin mecanismul excitării nespecifice a complexului hipotalamo-hipofizar.

Efectele somatotropinei sunt directe și indirecte (Fig. 12). Efectul direct se realizează grație cuplării hormonului cu receptorii din organele-țintă. De exemplu, adipocitele au receptori activați de STH. Ca rezultat, concentrația lipidelor

(trigliceridelor) scade în ser, se dezvoltă lipoliză în țesutul adipos, crește producția glucozei în ficat.

La efectele indirecte ale STH se referă implicarea în metabolismul proteic anabolic. STH are și efect de creștere a diferitor țesuturi: oaselor, viscerelor, cartilajelor, țesutului conjunctiv, mușchilor. Aceste efecte indirecte sunt mediate, în primul rând, prin factorul insulin-like *(insulin-like growth hormon factor -1- IGF-1)*, care se sintetizează în ficat și în alte organe sub acțiunea somatotropinei. Efectele indirecte ale STH inhibă glucocorticoizii.

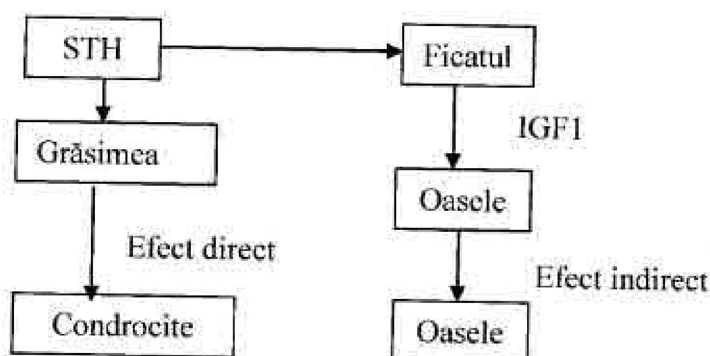


Figura 12. **Efectele directe și indirecte ale somatotropinei**

A fost demonstrată acțiunea stimulatorie a STH asupra sintezei proteinelor, ARN-ului, formării polisomilor și ADN-ului în hepatocite. Hormonul de creștere interacționează cu receptorii localizați pe membrana citoplasmatică, posedă acțiune reglatorie asupra expresiei genelor, modulează concentrația și activitatea factorilor de transcripție [28].

Mușchii, dintre țesuturile moi, rinichii, ficatul, pancreasul și celelalte viscere (cu excepția creierului) au o sensibilitate sporită față de hormonul de creștere [33; 6]. Efectele acestuia asupra metabolismului lipidic constau, în special, în activarea hidrolizei trigliceridelor din adipocite, urmată, la 30-60 minute de la administrare, de creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași și a glicerolului, efect similar celui al insulinei, dar mult mai slab. Creșterea concentrației acizilor grași intensifică transportul lor în celule, unde aceștia sunt metabolizați până la acetil-CoA, servind ca sursă energetică de bază pentru procesele anabolice, împiedicând metabolizarea aminoacizilor și a glucozei ca material energogenetic [7].

Acțiunile biologice ale hormonului de creștere sunt multiple, nelimitate la un anumit organ țintă *(Fig. 13)*.

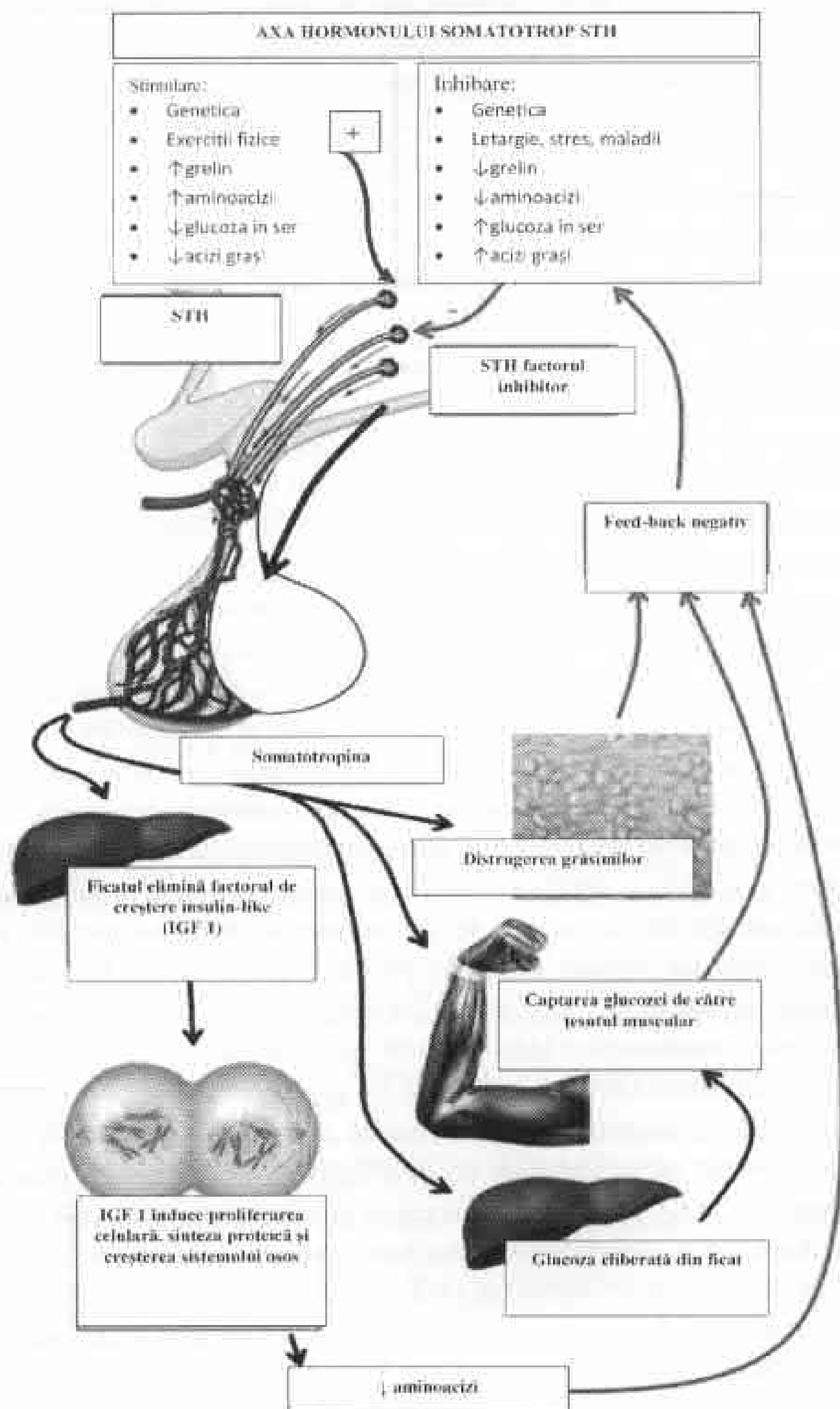


Figura 13. **Efectele biologice ale somatotropinei**

Efectele STH asupra metabolismului glucidic sunt de tip antiinsulinic:

1. Scăderea utilizării glucozei în scop energetic. Probabil, acest efect parțial apare în urma creșterii mobilizării acizilor grași pentru producția energiei.
2. Creșterea importantă a depozitelor celulare de glicogen. Deoarece glucoza și glicogenul nu pot fi utilizate energogenetic, glucoza, care intră în celule, este rapid polimerizată în glicogen și depozitată. Celulele sunt astfel rapid saturate cu glicogen și nu mai pot face noi depozite.
3. Diminuarea pătrunderii glucozei în celule. În aceste condiții, concentrația sanguină a glucozei crește cu 50-100% peste valorile normale.

Somatotropina afectează semnalul insulinic la nivel postreceptor în ficat, producând efect diabetogen [32].

Efectele STH asupra metabolismului electroliților constau în pozitivarea bilanțului Ca, P, Mg și retenția de Na, K, Cl.

În pofida existenței interrelațiilor certe dintre STH și ficat, există puține cercetări prin care s-a determinat concentrația lui în BCDF [34; 35; 36; 37]. A fost estimată concentrația STH, în special, în ciroza hepatică și doar lucrări unice reflectă acest parametru la pacienții cu hepatite cronice. Majoritatea autorilor au determinat creșterea nivelului STH la bolnavii cu ciroză hepatică și la cei cu hepatite cronice [38], atât a jeun, cât și în dinamica testului de stimulare cu glucoză [39]. V. A. Dumbrava (1993) de asemenea relatează creșterea concentrației STH a jeun în hepatitele cronice și cirozele hepatice, dar și după stimularea cu glucoză.

În ultimele decenii au fost investigate interrelațiile dintre insuficiența pituitară a somatotropinei și sindromul metabolic, insulinorezistența, obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială [40; 41; 42; 43; 44]. La pacienții cu deficit pituitar al STH mai frecvent se dezvoltă obezitate centrală și viscerală, boli cardiovasculare, scade masa musculară [45; 42; 40; 44; 46; 47]. Un rol deosebit în apariția steatozei hepatice revine insuficienței somatotropinei [48; 49; 50; 51; 52]. În acest proces este implicat factorul de creștere insulin-like (IGF-1) [53; 54; 55] și cel proteic, care leagă IGF-1 [56]. Deficitul IGF-1 cauzează steatoză hepatică nonalcoolică gravă [57]. În realizarea acestui efect un rol important are gena responsabilă de sinteza în ficat a proteinei specifice – JAK_2. Dacă concentrația acestei proteine scade, funcția IGF-1 se dereglează. Există încă o proteină – CD_{36}, care participă activ la mobilizarea grăsimilor din ficat pe fond de insuficiență a IGF-1. Concentrația STH la așa pacienți crește semnificativ [57]. În caz de ficat gras nonalcoolic a fost stabilită diminuarea raportului STH/IGF-1 cu creșterea excesivă în ser a proteinei care leagă somatotropina (GHBP) și a proteinei - 3 care leagă IGF-1 [58; 59].

Studii de estimare a nivelului ACTH, STH, prolactinei, cortizolului la pacienţii cu hepatite cronice de etiologie virală B şi C sunt insuficiente, cu toate că determinarea acestor parametri ar putea elucida unele mecanisme patogenetice ale evoluţiei procesului patologic în ficat.

Bibliografie

1. Вахрушев, Я.М., В.В.Трусов, Н.А.Виноградов, Ижевск, 1992. 112 с
2. Вахрушев, Я.М. Роль гормонов в патологии гепатобилиарной системы. Актуальные вопросы билиарной патологии: Тезисы пленума 12–13 октября 2006 г., Ижевск. — Сарапул: Анахарсис, 2006, с.14.
3. Prough R.A. Linder MW, Pinaire JA, Xiao GH, Falkner KC. Hormonal regulation of hepatic enzymes involved in foreign compound metabolism. *FASEB J.* 1996 Oct;10(12):1369-77.
4. Hall J. E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 1168 p. Saunders; 13 edition. 2015. ISBN-10: 1455770051 ISBN-13: 978-1455770052
5. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987. 270 с.
6. Haulică I. Fiziologia umană. Bucureşti. Editura Medicală. 2007. 278 p.
7. Shlomo Melmed, David Kleinberg, Ken Ho. Melmed: Williams Textbook of Endocrinology. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. 12th ed. Philadelphia, PA Saunders Company; 2011. chap 8.
8. Панков Ю.А., Елизарова Г.П., Кисилева Е.М. Видовые различия в строении и некоторые физико-химические и биологические свойства гормонов гипофиза. Под ред. Юдаева Н.А. М, 1972, 263 стр.
9. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol.* 1994 Dec;15(4):321-50.
10. Малышев В.В., Васильева Л.С., Кузьменко В.В. Взаимосвязь между воспалением и стресс – реакцией. *Бюл. эксперим. биологии и медицины,* 1993, т. 57, №10, стр. 342-344.
11. Шапиро Ф.Б., Умарова Б.А., Струкова С.М., и др. Роль адренокортикотропного гормона в активации секреции гепарина тучными клетками при стрессорных воздействия. 1995, т.111, №10, стд.349-350.
12. Gilchrist D.P., Darlington C. L., Smith P.F. Evidence that short ACTH fragments enhance vestibular compensation via direct action on the ipsilateral vestibular nucleus. *Neuro Report,* 1996, 7(9): 1489-1492.
13. Tetr M., Dec-Szlichtyng. The influence of the ACTH derived short regulatory peptide on the rabbit behavior. Ann UMC S D, 1998; 53: 89-99.
14. Gomar M.D., Fernandez B., del Aquila C. M., et al. Participation of ACTH ^10 and ACTH 4.10 o the melatonin modulation of benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex. *Experimetia,* 1995; 51(3): 209-212.
15. Карлсон Х. Эндокринология глава 6. Болезни аденогипофиза. М. Практика, 1999, 1128 стр. под ред. Лавина Н., пер. с англ. канд. биол. наук А.В. Тимофеева.
16. Hirobe T., Abe H. ACTH (4-12) is the minimal message sequence required to induce the differentiation of mouse epidermal melanocytes in serum free primary culture. *J Exp Zool,* 2000; 286(6): 632-640.
17. Завьялов А.В., Дронова Т. А. Интерсистемные нарушения компонентов эндокринной сферы у больных хроническими заболеваниями печени. *Системотехника* (сетевой электронный научный журнал), 2004, №3, стр. 12-16.

18. Ziangirova G.G., Bocharov V.E., Malaeva L.V. Effect of ACTH 4.10 on the course of inflammatory and regeneration processes in the rabbit cornea. *Vestn. Oftalmol*, 1997; 113(3): p.26-29.
19. Смахтин М.Ю. Влияние регуляторных петитов на гепатоцелюлярные и иммунную функции организм. Автореферат доктор биол.наук, 2004, Курск.
20. Чейдо М.А., Идова Т.В., Папусевич О.С. пептидная модуляция иммунных реакций. *Эксперим и клинич. фармакология,* 1993, т.56, №1, стр.51.
21. Besedovsky H.O., Rey A.D. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Rev,* 1996; 17(1): 64-102.
22. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной системы. *Иммунология,* 1999, №3, стр.62-63.
23. Ottaviani E., Franchini A., Genedani S. ACTH and its role in immune-neuroendocrine functions. *A Comparative study. Curr Pharm Des,* 1999; 5(9): 673-681.
24. Акмаев И. Г., Гриневич В. В. От нейроэндокринологии к нейроиммунологии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины,* 2001, т.131, №1, стр. 22-32.
25. Lupaşco Iu., Dumbrava V-T., Ghelimici T. ş.a. Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice la nivel adenohipofizar, hormonii foliculostimulant şi luteinizant. În: Sănătate publică, economie şi management în medicină. Chişinău, 2015, nr.4(61), p. 32-36. ISSN 1729-8687.
26. Орехова Е.В. Клиническое и патогенетическое значение вирусной нагрузки, нарушений иммунного и гормонального статуса и их коррекция при хронических вирусных гепатитах С и В у детей. Педиатрия автореферат на соискания ученной степени канд.мед. наук. Иваново, 2013, с.25.
27. Sandeep Kharb, M. K. Garg, Pankaj Puri, Bhaskar Nandi, Karminder S. Brar, et al., Assessment of adrenal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 May-Jun; 17(3): 465–471. PMCID: PMC3712378
28. Rastegar M., Guy G., Rousseau, Lemaigre F.P. C.C AAT/Enhancer-Binding protein-α Is a Component of the growth hormone – regulated net work, of liver transcriptions factors. *Endocrinology,* 2002, vol. 141, N.5, 1686-1692.
29. Bartholomew E.F., Martini F., Nath J.L. Fundamentals of anatomy & physiology. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education Inc. 2009. p. 616–617. ISBN 0-321-53910-9.
30. Fleenor D., Arumugam R., Freemark M. Growth hormone and prolactin receptors in adipogenesis, STAT-5 activation, suppressors of cytokine signaling, and regulation of insulin-like growth factor I. *Horm. Res.*, 2006, v.66:101-110.
31. Griffin, J.E., and Ojeda, S.R. Textbook of endocrine physiology (5th edn). Chapters 6, 7. 2004. Oxford University Press, Oxford.
32. Thais de Castro Barbosa, Jose'Edgar Nicoletti de Carvalho, Leonice Lourenço Poyares, Sikvana Bordin, Ubiratan Fabres Machado, Maria Tereza Nunes. Potential role of growth hormone in impairment of insulin signaling in skeletal muscle, adipose tissue, and liver of rats chronically treated with arginine. *J.Clin.End and Metabol,* 2008; 1487.
33. Tepperman D., Tepperman H. Metabolic and Endocrine Physiology, 5th ed. Chicago:Year Book, 1987, p. 284.
34. Kawaguchi T., Taniguchi E., Itou M., Sakata M., Sumie S., et al., Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol.* 2011 May 27; 3(5): 99–107. PMCID: PMC3124882
35. Møller S1, Becker U. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease. *Dig Dis.* 1992;10(4):239-48.
36. Muggeo M., Tiengo A., Fedele D., Crepaldi G. Altered control of growth hormone secretion in patients with cirrhosis of liver. *Arch.Int.Med,* 1997. Vol. 139, N.10: 1157-1160.
37. Özkan T., Sağlam H. Hormonal side effects of interferon- α therapy in children with chronic hepatitis B infection. *The Turkish J of Gastroenterology,* 2007, vol. 18, N.2: 126-128.

38. Махов В. М., Гитель Е.П., Угрюмова Л.Н., Лямина М.В., Меньшикова И.В. Гормональные аспекты нарушений углеводного обмена при хронических диффузных заболеваниях печени. Сб.Трудов УНАИГ, Москва, 1982, стр.48-56.
39. Окороков А.Н. Секреция инсулина, соматотропного гормона и функциональное состояние соединительной ткани у больных хроническими гепатитами и циррозом печени. *Тер.арх.*, 1984, Т.56, №2, стр.67-71.
40. Binnerts A., Deurenberg P., Swart G.R., Wilson J.H. & Lamberts S.W. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr*, 1992; 55:918–923.
41. Christ E.R., Cummings M.H. & Russell-Jones D.L. Dyslipidaemia in adult growth hormone (GH) deficiency and the effect of GH replacement therapy: a review. *Trends in Endocrinol Metab*, 1998; 9: 200–206.
42. Adams L.A., Feldstein A, Lindor K.D. & Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology*, 2004; 39: 909–914.
43. Ichikawa T, Hamasaki K, Ishikawa H, Ejima E, Eguchi K, & Nakao K. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut*, 2003; 52: 914.
44. Deepak D., Furlong N. J., Wilding J. P. H., MacFarlane I. A. Cardiovascular disease, hypertension, dyslipidaemia and obesity in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Postgrad Med* J. 2007 Apr; 83(978): p.277–280.
45. Rosen T., Eden S., Larson G., Wilhelmsen L. & Bengtsson B.A. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* (Copenh), 1993; 129: 195–200.
46. Bredella M. A., Torriani M., Thomas B. J., Ghomi R. H., Brick D. J., Gerweck A. V. & Miller K. K. Peak growth hormone-releasing hormone–arginine-stimulated growth hormone is inversely associated with intramyocellular and intrahepatic lipid content in premenopausal women with obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94: 3995–4002.
47. Mekala K. C. & Tritos N. A. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009; 94: 130–137.
48. Lonardo A., Loria P., Leonardi F., Ganazzi D. & Carulli N. Growth hormone plasma levels in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 1071–1072.
49. Takahashi Y., Iida K., Takahashi K., Yoshioka S., Fukuoka H., Takeno R., Imanaka M., Nishizawa H., Takahashi M., Seo Y., Hayashi Y., Kondo T., Okimura Y., Kaji H., Kitazawa R., Kitazawa S. & Chihara K. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology*, 2007; 132: 938–943.
50. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed B. S., Pietka T., Abumrad N. A., Patterson B. W., Okunade A. & Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 15430–15435.
51. Lei Xu, Chengfu Xu, Chaohui Yu, Min Miao, Xuequn Zhang et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: A Cross-sectional study. *PLOS ONE*, 2012, vol.7, issue 8: 1-5, e44136.
52. Nyenwe E. A., Williamson-Baddorf S., Waters B., Wan J. Y. & Solomon S. S. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in hypopituitary patients. Am J *Med Sci*, 2009; 338: 190–195.
53. Savastano S, Di Somma C, Pizza G, De Rosa A, Nedi V, Rossi A, Orio F, Lombardi G, Colao A & Tarantino G. Liver–spleen axis, insulin-like growth factor-(IGF)-I axis and fat mass in overweight/obese females. *Journal of Translational Medicine* 2011 9 136 doi:10.1186/1479-5876-9-136. Medline

54. Volzke H., Nauck M., Rettig R., Dorr M., Higham C., Brabant G. & Wallaschofski H. Association between hepatic steatosis and serum IGF1 and IGFBP-3 levels in a population-based sample. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies,* 2009; 161: 705–713.
55. Arturi F., Succurro E., Procopio C., Pedace E., Mannino G. C., Lugara M., Procopio T., Andreozzi F., Sciacqua A., Hribal M. L., Perticone F. & Sesti G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab,* 2011; 96: E1640–E1644.
56. Ichikawa T., Nakao K., Hamasaki K., Furukawa R., Tsuruta S., Ueda Y., Taura N., Shibata H., Fujimoto M., Toriyama K. & Eguchi K. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology International,* 2007 ;1: 287–294.
57. Brondon C., Sos et al. Abrogation of growth hormone secretion rescues fatty liver in mice with hepatocyte-specific deletion of JAK2. *Journal of Clinical Investigation,* 2011. doi:10. 1172/jc142894
58. Fisco A., Miele L., D'Uonnolo A., Forgione A., Riccardi L., et al. Non alcoholic fatty liver disease is associated with increased GHBP and reduced GH/IGF-1 levels. *Clin. Endocrinol,* 2011m doi: 10:1111/j (oxf) 1365-2265, 2011,0429x.
59. Anstee Q. M., McPherson S. & Day C. P. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ,* 2011; p.343: d3897.

3.2 Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron)

Axa hipotalamo-hipofizar-adrenală (Fig.14) prezintă un răspuns fiziologic complex la stres. Factorii stresanți ai mediului ambiant activează, de obicei, sistemul nervos simpatic, care duce la eliberarea sistemică a neurotrasmițătorului hormonal epinefrina. În decursul dominării simpatice a sistemului imun autonom epinefrina constituie un "prim val" rapid al răspunsului la stres. Secreția glucocorticoizilor urmează la câteva secunde sau minute și poate fi considerată "al doilea val" sau răspunsul mai lent și îndelungat la factorul stresant. În cazul persistenței stresului pot apărea efecte cronice de lungă durată a prelungirii activității axei hipotalamo-hipofizar-adrenale, precum tensiunea arterială ridicată și pierderea funcției imune. Actualmente majoritatea oamenilor se află rar în pericol fizic real din cauza stresului, frecvent suferind din cauza stresului cronic generat de factorul social, habitual și patologiile cronice.

Glucocorticoizii

În prezent se cunosc mai mult de 30 de compuși izolați din cortexul suprarenal, dintre care numai doi sunt de importanță primordială pentru funcția endocrină a glandelor corticosuprarenale. Aceștia sunt cortizolul (asigură 95% din activitatea hormonilor glucocorticoizi circulanți), principalul hormon glucocorticoid, și aldosteronul ca mineralocorticoid (acoperă 95% din activitatea mineralocorticoidă). Concentrația plasmatică a hormonilor glucocorticoizi se menține în limite constante printr-un mecanism de autoreglare și control, asigurat aproape integral de ACTH adenohipofizar. Acesta crește cu 10-15% producția de androgeni suprarenali și, într-o măsură mult mai mică, de hormoni mineralocorticoizi. Diferite forme de stres (fizic, chimic, biologic sau mental) provoacă creștere rapidă (în câteva minute) a secreției de ACTH și cortizol [1], ca urmare a stimulării axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale.

Prin funcțiile metabolice multiple cortizolul circulant exercită efecte feed-back negative directe atât asupra hipotalamusului, pentru a inhiba formarea de corticotropin-releasing factor (CRF), cât și asupra hipofizei anterioare, în vederea frânării secreției de ACTH. În afara feed-back-ului lung, realizat de cortizol asupra complexului hipotalamo-hipofizar, există și feed-back scurt între ACTH și CRF. Prin astfel de relații de feed-back negativ sau pozitiv se asigură autoreglarea concentrației cortizolului plasmatic [2].

Acțiunile hormonilor glucocorticoizi sunt predominant metabolice și se datorează activării transpozițiilor între grăsimi, carbohidrați și proteine, implicând în principal ficatul, țesutul adipos și muschii scheletici. Substanța de bază pentru sinteza glucocorticoizilor este colesterolul, care se depozitează în

veziculele lipidice (sub formă de esteri colesterolici) [3]. ACTH (corticotropina), ca hormon reglator activează hidroliza colesterolului esterificat în colesterol liber, care este transportat în mitocondrii. Aici, sub acțiunea fermenților (P450, C_{11}), colesterolul se transformă în dezoxicorticosteron, apoi în cortizol [4]. În reglarea biosintezei și funcției glucocorticoizilor în diferite țesuturi participă, pe lângă ACTH, și fermenți multipli [5; 6]. Ritmul circadian al cortizolului este legat de scăderea concentrației de colesterol esterificat [7]. Nivelul glucocorticoizilor în ser nu depinde de genul pacienților și starea lor de sănătate [8].

Influența cortizolului asupra metabolismului glucidic constă în creșterea depozitelor de glicogen prin gluconeogeneză din contul proteinelor și reducerea utilizării glucozei la periferie prin scăderea glicogenofosforilării. Stimularea gluconeogenezei hepatice se realizează pe două căi. Inițial, complexul hormon-receptor activează ADN-ul din nucleul celulelor hepatice și formarea de ARNm, care, la rândul său, realizează translația mesajului la ribozomi în vederea intensificării sintezei de proteine și enzime necesare pentru conversia aminoacizilor în glucoză. Apoi cortizolul și ceilalți glucocorticoizi determină mobilizarea aminoacizilor din țesuturile extrahepatice, mai ales din mușchi. Accelerarea degradării proteinelor tisulare și creșterea conținutului de aminoacizi în plasmă sunt dublate de inhibarea sintezei proteinelor și intensificarea reacțiilor de gluconeogeneză hepatică. Ca rezultat, crește glicemia și cantitatea de glicogen în ficat [9].

Dintre enzime, la conversia aminoacizilor în glucoză și glicogen, activată de glucocorticoizi, participă alanintransaminaza, aldolaza, glicogen-sintetaza, tirozintransaminaza, triptofanpirolaza etc. [10]. Paralel cu activarea gluconeogenezei, cortizolul inhibă efectele stimulatorii ale insulinei asupra captării glucozei de către țesutul adipos și cel muscular. Un efect de inhibare a consumului de glucoză a fost dovedit la nivel celular, ca urmare a deprimării reacției de oxidare a NAD necesar glicolizei [11].

Concomitent cu efectele asupra metabolismului glucidic, hormonii glucocorticoizi influențează substanțial metabolismul proteic, reducând conținutul lor în toate organele, cu excepția ficatului.

Glucocorticoizii inhibă sinteza de ADN și ARN în multe țesuturi, ceea ce are ca efect scăderea sintezei proteinelor și creșterea catabolismului în mușchi, oase, țesutul conjunctiv, limfatic, vase, sistemul imun, nervos etc. Excesul de cortizol provoacă catabolizarea proteinelor din muschi, cu reducerea masei musculare, și astenie, însoțite de inhibarea sintezei de colagen și țesut osos. De asemenea, cortizolul reduce absorbția de calciu din intestin și crește eliminarea urinară a

acestuia, diminuând calciemia, mineralizarea și rezistența osoasă. La nivel hepatic, glucocorticoizii stimulează sinteza de acizi nucleici și proteine, creșterea transportului de aminoacizi, formarea de enzime hepatice [12].

Sistemul vascular este sensibili la acțiunea constrictoare a catecolaminelor. Prin acest mecanism, dublat de scăderea permeabilității capilare, cortizolul participă la menținerea volumului și presiunii sanguine [13].

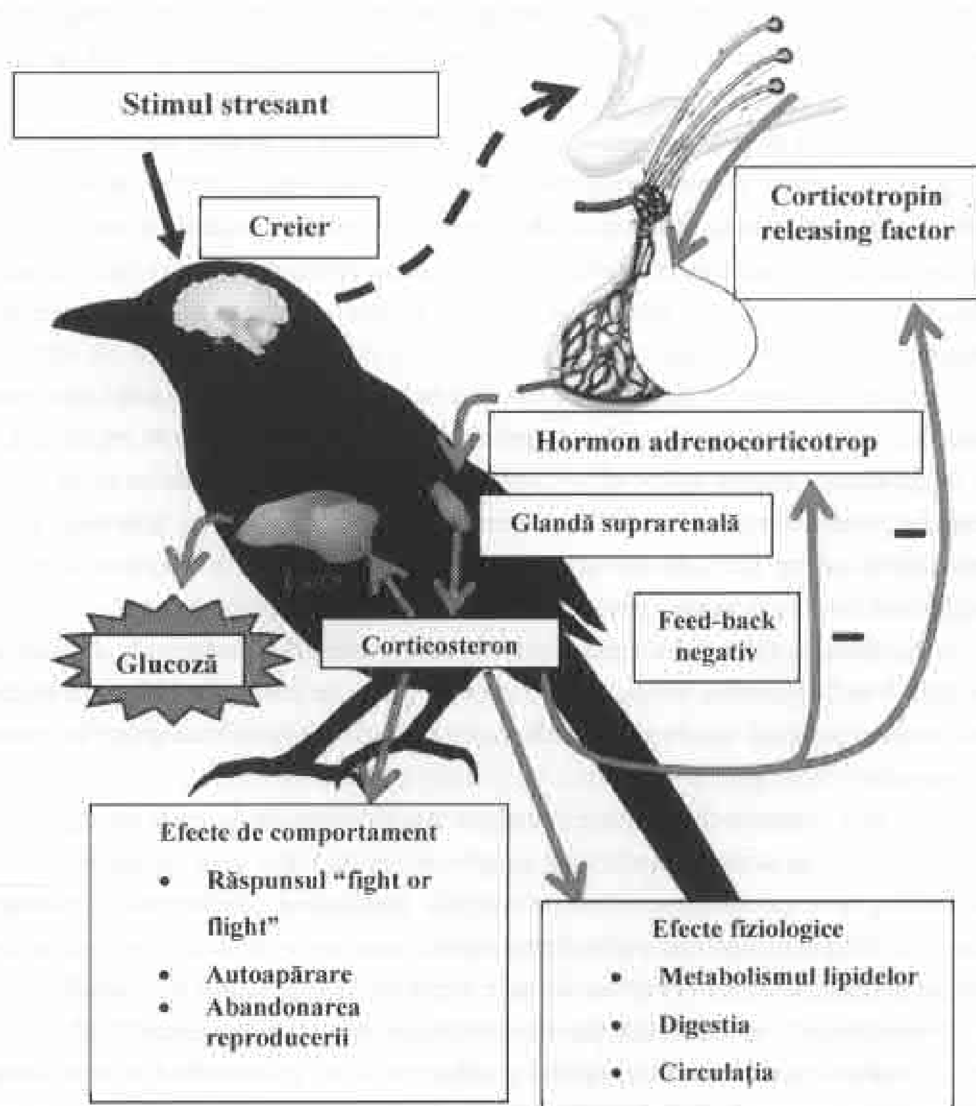


Figura 14. **Axa hipotalamo-hipofizar-adrenală**

Sub influența glucocorticoizilor numărul hematiilor crește, iar migrarea leucocitară la locul agresiunilor tisulare scade. Cortizolul stabilizează lizozomii,

reducând eliberarea de enzime proteolitice și hialuronidază. Astfel cortizolul previne apariția sau împiedică extinderea reacției inflamatorii. Acest mecanism cauzează rezoluția rapidă a inflamației și accelerează vindecarea.

Cortizolul are un rol important în procesul inflamator de tipul reacțiilor alergice, prevenind șocul sau moartea în anafilaxie. Doze mari de cortizol scad eozinofilele și limfocitoza și, totodată, produc atrofia timusului și a țesutului limfoid din întregul organism. Ca urmare, concentrația în circulație a celulelor și anticorpilor este deprimată, iar apărarea imunitară prăbușită. Acest efect se utilizează în prevenirea rejetului imunologic al organelor transplantate [14].

Cortizolul modulează activitatea senzorială și emoțională a creierului, participă la fenomenele de activare corticosubcorticală din diverse forme de stres [15; 16; 17]. În așa cazuri, secreția predominantă de cortizol determină mobilizarea aminoacizilor și grăsimilor labile din celule în vederea utilizării lor atât ca substrat energetic, cât și la sinteza de glucoză și alte substanțe necesare refacerii celulare și menținerii vieții.

Studierea concentrației cortizolului seric în insuficiența hepatică acută sau în ciroza hepatică decompensată a arătat scăderea semnificativă a acesteia[18; 19; 20; 21].

Existența interrelațiilor dintre producția cortizolului, nivelul lui în sânge și funcția hepatică a fost confirmată prin experimente pe câini, șobolani și la persoanele obeze [22]. Insuficiența producției cortizolului la bolnavii hepatici agravează funcția ficatului, provocând, la unii pacienți, chiar și decesul.

Scăderea conținutului cortizolului în serul bolnavilor cu hepatite cronice și acute a fost înregistrată, în special, în formele grave de patologie [23]. Tratamentul acestor pacienți cu doze mari de corticosteroizi (suprafiziologice) le poate salva viața [24; 25].

A fost propusă determinarea conținutului cortizolului la pacienții cu hepatite în calitate de criteriu suportiv de prognostic al evoluției bolii. Stephan Herzig a înaintat ipoteza conform căreia tulburările metabolice (sindromul metabolic, steatoza hepatică) apar cu participarea nemijlocită a cortizolului. Aceste mecanisme se realizează la nivel molecular prin deprimarea receptorilor hormonali HES1 *(transscripțional repressor hairy enhancer of splint-1 gene expressor)* [26].

Aldosteronul, hormon steroid produs de zona glomerulară a cortexului suprarenalelor, este mineralocorticoidul de bază la om. Pe parcursul diurnei se formează 300-400 μg de aldosteron. Precursorii aldosteronului – deoxicorticosteronul și 18-hidroxicorticosteronul, care pot fi în exces în anumite patologii, de asemenea posedă acțiune mineralocorticoidă [27; 28; 29].

Sinteza și secreția aldosteronului este controlată de sistemul angiotensinic (angiotensina II) și de concentrația potasiului în ser. Există și controlul conținutului de sodiu prin mecanisme aldosteron-sensibile cu localizare diversă, inclusiv glandele sudoripare, tractul gastrointestinal. Modulatori ai activității aldosteronului sunt: ACTH (hipofiza), peptidul atrial natriuretic (cordul), secreția adrenală locală de dopamină. De ACTH depinde secreția rapidă și tranzitorie de aldosteron, fără implicarea în secreția de lungă durată. Către inhibitorii secreției se referă peptidul atrial natriuretic, iar dopamina posedă acțiune locală. Totuși, modificările de concentrație a acestor substanțe nu pot fi cauza primară de tulburare a secreției de aldosteron. Se discută rolul unor neuropeptide, implicate în acest proces: peptidul intestinal vasoactiv (VIP), adrenomodulina.

Ținta acțiunii aldosteronului este nefronul distal unde, cu participarea aldosteronului, se realizează mecanismele de menținere a volumului de sânge circulant și potasiemiei. Asupra secreției de aldosteron influențează schimbarea volumului de sânge circulant prin acțiunea asupra receptorilor de extensie *(stretch receptors)* și modificarea concentrației de potasiu în serul sanguin. Acest mecanism reduce hipervolemia și contribuie la hipopotasiemie.

Sinteza aldosteronului și a cortizolului se produce în 6 etape. Primele 4 etape participă la sinteza cortizolului, iar ultimele 2 – la sinteza aldosteronului. Sinteza proreninei, transformarea ei în renină, secreția lor permanentă este stimulată de volumul de sânge, care acționează asupra receptorilor de extensie, de stimularea β-adrenoreceptorilor și de prostaglandinele I2 și E2. Aceste procese inhibă creșterea volumului de sânge circulant și de peptid atrial natriuretic [30].

Sub acțiunea reninei, angiotensinogenul (proenzimă sintetizată de ficat) este convertit în decapeptidul angiotensină I care, în plămâni, se transformă în angiotensina II cu ajutorul enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) [31]. Angiotensina II este un stimulator al secreției de aldosteron și substanță cu capacități vasopresoare importante. Angiotensina II se transformă în angiotensină III-heptapeptid care, de asemenea, stimulează secreția de aldosteron [32].

Sinteza și secreția prostaglandinelor I2, E2 și funcționarea normală a receptorilor de extensie depind de concentrația Ca intracelular ionizat. Secreția renală a prostaglandinelor este stimulată de catecolamine și angiotensina II. Complementaritatea factorilor modulatori ai secreției de aldosteron poate duce la dereglarea unor verigi ale acestui sistem și, ca urmare, este posibilă afectarea sintezei aldosteronului. Enzima aldosteron-sintetaza este codificată de genele $CYP_{11}B_2$ și posedă activitate 11β–hidrolazică, 18-hidrolazică și 18-hidroxidehidrogenazică [33; 29; 34; 35; 36].

Mutațiile la nivelul acestei gene pot deregla sinteza aldosteronului. Acțiunea aldosteronului se realizează în țesuturile-țintă: canaliculii renali distali (crește reabsorbția Na și Cl), glandele sudoripare și salivare, epiteliul intestinului gros. La realizarea acestui mecanism participă receptorii mineralocorticoizi specifici [30; 37; 38].

Creșterea concentrației de Na în spațiul interstițial se acompaniază de scăderea concentrației de K și Cl în ser. Retenția Na reflectă, de asemenea, schimbul K intracelular cu Na extracelular și eliminarea K prin rinichi. Concomitent are loc mobilizarea ionilor de Na din țesutul conjunctiv și transferarea lor spre spațiile intercelulare. Ca rezultat scade excitabilitatea țesuturilor creierului. Acest metabolism se asociază cu creșterea volumului de lichid interstițial, creșterea volumului de urină și a presiunii arteriale [39].

Tulburările de secreție a aldosteronului sunt posibile în multe patologii [35; 40; 41; 42; 43].

Tulburări ale metabolismului aldosteronului sunt diagnosticate deseori la bolnavii cu hipertensiune arterială de geneză neclară [44], cu insuficiență cardiacă [45; 46; 47; 48]. Există păreri că hiperaldosteronismul poate fi un factor de risc pentru fibroza miocardului și cea vasculară [49; 50; 51; 38].

În ultimele decenii se discută rolul polimorfismului genelor alele ale angiotensinogenului în procesele de fibrogeneză hepatică [52; 53; 54].

La persoanele cu boli cronice difuze ale ficatului deseori se constată dereglări ale echilibrului acido-bazic, metabolismului Na (în special la etapele precoce ale hipertensiunii portale), modificări în activitatea sistemului renină-angiotensină [55; 56; 57; 58; 59; 60].

La etapele inițiale ale cirozei hepatice crește ejecția cardiacă, volumul de sânge, frecvența contracțiilor cardiace. Cirozele decompensate se asociază cu tulburarea metabolismului Na și retenția de apă [61; 62].

În stadiile avansate de ciroză hepatică s-a înregistrat activitate crescută a receptorilor aldosteronici, creșterea concentrației de hormon antidiuretic, aldosteron și catecolamine [63; 64]. Deseori la acești pacienți scade presiunea arterială, crește activitatea sistemului renină-angiotensină [65; 66; 67; 68; 69; 70; 43]. Factorii enumerați sunt implicați în dezvoltarea sindromului hepatorenal în ciroza decompensată [71; 72; 73; 74; 75].

Cele expuse confirmă existența efectelor multiple ale aldosteronului, implicarea și rolul acestuia în patogeneza diverselor maladii, inclusiv în cele hepatice.

Bibliografie

1. Haulică I. Fiziologia umană. București. Editura Medicală. 2007. 278 p.
2. Arlt W. Stewart P.M. Adrenal corticosteroid biosynthesis metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am,* 2005; 34: 293-313.
3. Bahr V., Hense J., Hader O., Bolke T., Oelkers W. Stimulation of steroid secretion by adrenocorticotropin injection and by arginine vasopressin infusion: no evidence for a direct stimulation of the human adrenal by arginine vasopressin. *Acta Endocrin,* 1991; 125: 348-353.
4. John M.E.,John M.C., Simpson E.R., Waterman M.R. Regulation of cytochrome P45011β gene expression by adrenocorticotropin. *J Biol Chem.* 1985; 260: 5760-5767.
5. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes. Structure, function and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Molec Biol.* 1992; 43(8): 779-804.
6. Prough R. A., Linder M. W., Pinaire J. A., Xiao G. H., Falkner R. C. Hormonal regulation of hepatic enzymes involved in foreign compound metabolism. *The FASEB Journal,* 1996, vol. 10, 1369-1377.
7. Yung A.R., Walker B.L. The circadian cycles of plasma corticosterone and adrenal cholesteryl esters in normal and EFA-deficient female rat. *Lipids,* 1978; 13: 181-186.
8. Lashansky G., Saenger P., Fishman K., Gautier T., Mayes D., Berg G., et al. Normative date for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population. Age and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation *J Clin Endocrin Metab,* 1991; 73: 674-686.
9. Cameron C.B. The liver and steroid hormone metabolism. *Brit. Med. Bull.* 1957; 13(2): 119-125.
10. Suga S., Makata H, Mizuno T. K., Kato Y. Relationship between liver aminotransferase activity and adrenal cortical hormone metabolism in tumor bearing tars. *Cancer Research,* 1970; 30: 1137-1141.
11. Andrew R., Westerbacka J., Wahren J.Y., Ki-Jarvinen H., Walker B.R. The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes,* 2005; 54: 1364-1370.
12. Pestana A. Dietary and hormonal control of enzymes of amino acid catabolism in liver. *European J Biochem,* 1969; 11: 400-404.
13. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vas. Pharmacol.* 2004; 2: 1-12
14. Toniutto P., Fabris C., Fimolo E. et al. Prevalence and risk factors delayed adrenal insufficiency after liver transplantation. *Liver Transplant,* 2008; 14(7): 1014-1019.
15. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological action. *Endocrine Rev,* 1984; 5: 25-44.
16. Nickels D. A., Moore D.C. Serum cortisol response in febrile chicken. *Pediat Infect Dis J,* 1989; 8:16-19
17. Lephart E.D., Baxter C.R., Parker C. R. Jr. Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormones production. *J Clin Endocrinol Metab,* 1987; 64: 842-848.
18. O'Bierne J., Holmes M., Agarwal B., Bouloux P., Shaw S., et al. Adrenal insufficiency in liver disease – What is evidence? *Journal of Hepatology,* 2007; 47: 418-423.
19. Tsai MH1, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, et al., Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2006 Apr;43(4):673-81.
20. Graupera J., Hernandez-Gea V., Rodriguez J., et al. Incidence and prognostic signify-cance of relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with severe variceal bleeding (abstract). *Hepatology,* 2011; 121A-319A.
21. Stanciu C., Camelia Cojocariu, Chiriac S., Anca Trifan. Adrenal insufficiency in liver cirrhosis. *Romanian Journal of Hepatology.* The XXIII National Congress of Hepato-

logy. The Third Romanian – French Hepatology Meeting, The Fourth Balkan Hepatology Course. 2012, 9-11 October year 9, vol 9 N1, p.61-62

22. Basu R., Edgerton D.S., Singh R.J., Cherrington A., Rizza R.A. Splanchnic cortizol production in dogs occurs primarily in the liver: evidence for substantial hepatic specific 11 (beta) hiproxy steroid dehydrogenase type 1 activity. *Diabetes*, 2003; 55: 3013-3019.
23. Gao L., Wang K., Wang J.F., Zhang Z.G., Fan Y.C., Ge J., Cai S. Decreased expression of serum cortisol in patients with severe hepatitis (Article in Chinese). Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010; feb:24(1): 36-8.
24. Harry RI, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int.* 2003 Apr;23(2):71-7.
25. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insuffiaency in critically ill adult patients consensus statements from an international task force by the American College of *Critical Care Medicine*. Crit.Care Med.2008; 36(6):1937-1949.
26. Ulrike Lemke, Anja Krones-Herzig, Mauricio Berriel Diaz, Prachiti Narvekar, Anja Ziegler et al. The glucocorticoid Receptor controls hepatic dyslipidemia trough Hes1. *Cell Metabolism*, 2008; 8(3):212 doi:101016/j.cmet 2008.08.06.
27. Coppage W.S., Jr. Island D.P., Cooner A.E., Liddle G.W. The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest*, 1962; 41: 1672.
28. Weber K.T. Aldosteronism revisted: perspectives on less well-recognized action of aldosterone. *J Lab Clin Med*, 2003; 142: 71-82.
29. Chrousos G.P., Sertedaki A. Hyperaldosteronism, 2012 (Medscape).
30. Melby J.C. Intermediary metabolism of aldosterone. In: Handbook of Experimetal Pharmacology. Page I.H., Bumps F.N. (eds) Springer-Verlay, New York, 1973; 37:298.
31. Kelly W.G., Bandi L., Lieberman S. Isolation and characterization of human urinary metabolites of aldosteron. IV The synthesis and stereochemistry of two bicyclic acetal metabolism. *Biochemistry*, 1963; 2: 1243.
32. Takahashi D., Tamura K., Ushikubo T., et al. Relationship between hepatic angiotensinogen m RNA expression and plasma angiotensinogen in patients with chronic hepatitis. *Life Sci*, 1997; 60(18): 1623-33.
33. Cooper M.S., Stewart P.M. 11 Beta – hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus pituitary – adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammatory. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 95: 4645.
34. Funder J.W. The genetic basis of primary aldosteronism. Curr Hypertens Rep. 2012, apr; 14(2):120-4 (Medline).
35. Gordon R.D. Primary aldosteronism. J Endocrinol Invest, 1995; 18(7): 495-511.
36. Torpy D.J., Gordor R.D., Lin J.P., et al. Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone sybthase (CYP11 B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998 (septi); 83(9): 3214-8.
37. Funder J.W., Pearce P.T., Smith R., Smith A.I. Mineralocorticoid action: target tissue-specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*, 1988; 242-583.
38. Funder J.W. Aldosteron, mineralocorticoid receptors and vascular inflammation. *Mol Cell Endocrinol*, 2004; 217: 142: 71-82.
39. Brandt M. Endocrine notes supplement Chapter S. The adrenal Cortex – Part II, 2002: 33-48.
40. Ignatowska-Switalska H., Chodakowska J., Janus-Zewicz W., Feltynowski T., Adamczy K.M., Lewandowski J. Evaluation of plasma aldosterone to plasma rennin activity ratio in patients with primary aldosteronism. *J. Hum Hyprtens*, 1997 (jun); 11(6): 373-8.
41. Spence J.D. Diagnosis of primary aldosteronism: for medical management, not just surgery. *J Hypertens*, 2009 (jan); 27(1): 204-5.

42. Kasifoglu T., Akalin A.,Cansu D.U., Korkmaz C. Hypokalemic paralysis due to primary hiperaldosteronism simulating gitelman's syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009 (mar); 20(2): 285-7.
43. Schmiemann G., Gebhardt K., Hummers-Pradier E., Egidi G. Prevalence of hyper aldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med*, 2012 (ian-feb); 25(1): 98-103.
44. Brooks V.L. Interactions between angiotensin II and the sympathetic nervous system in the long-term control of arterial pressure. *Clin Exp. Pharmacol Physiol*, 1997; 24:83-90.
45. Tait J.F., Little B., Tait S.A., et al. Splanchnic extraction and clearance of aldosteron in subjects with minimal dad marked cardial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 1965; 25: 219.
46. Duprez D.A., Buyzere M.L., Reitzschel E.R., Taes Y., Clement D.L., et al. Invers relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J*, 1998; 19: 1371-1376.
47. Scrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 1999; 341: 577-585.
48. Bansol Sh., Lindenfeld Jo., Schrier R.W. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? Circulation Heart Failure, 2014, march11, http://circheartfailure.ahajournals.org/byguest on march11, 2014.
49. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wiehelmsen L. Hormones regulating cardiovascular* function with severe congestive heart failure and the relation to mortality. *Consensus Trial Study Group Circulation*, 1990; 82: 1730-1736.
50. Hensen J., Abraham W.T., Durr J.A., Schrier R.W. Aldosterone in congestive heart failure: analysis of determinants and role in sodium retention. *Am J Nephrol*, 1991; 11: 441-446.
51. Weber K.T. Aldosteron in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1689-1697.
52. Bataller R., Sanchi-Bru P., Gines P., Lora J.M., Al-Garawi A., Sole M., et al. Activated humar hepatic steelate cell express the rennin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*, 2003; 125: 117-25.
53. Sansoe G., Silvano S., Mengozzi G., et al. Inappropriately low angiotensin II generation: a factor determining reduced kidney function and survival in patient with decompensated cirrhosis. *Hepatology*, 2004; 40(3): 417-23.
54. Forrest E.H., Thorburn D., Spence E., et al. Polymorphisms of the rennin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005; 12: 519-24.
55. Wilkinson S.P., Williams R. Renin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. *Gut*, 1980; 21: 545-54.
56. Heuman D.M., Abou-Assi S.G., Habib A., et al. Persistent ascites and low serum sodium identify with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk. *Hepatol*, 2004; 40: 802-810.
57. Londono M.-C., Cardenas A., Guevara M., et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*, 2007; 56: 1283-1290.
58. Ahya S. N., Soler M. J., Levitsky J., Batlle D. Acide-base and potassium disorders in liver disease. *Seminar in Nephrology*, 2006: 466-470, doi:10.1016/j/semnephrol, 2006.11.001.
59. Lim Y-S., Larson T.S., Benson J.T., et al. serum sodium, renal functional and survival of patients with end-stage liver disease. *J. Hepatol*, 2010; 52: 523-528.
60. Tzamouranis D., Alexopoulou A., Dourakis S.P., Stergiou G.S. Sodium handling is associated with liver function impairment and rennin aldosterone axis activity in patients with preascitic cirrhosis without hyponatremia. *Annals of Gastroenterology*, 2012; 25(3): 271-4.
61. Epstein M., Levinson R., Sancho J., et al. Characterization of the rennin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. *Circ Res*, 1977;41: 818-829.

62. Kee C.S., Choi J.W., Chang D.K., et al. Hyperkalemia due to hyporeninemic hypoaldosteronism with liver cirrhosis and hypertension. *J. Korean Med Sci*, 1993; 8: 464-470.
63. El-Raziky M.S., Gohari N., El-Raziky M. Study of substance P, rennin and aldosterone in chronic liver disease in Egyptian children. *J Trop Pediat*, 2005, (oct); 51(5): 320-323.
64. Ruiz-del-ArbolL., Monescillo A., Arocena C., Valer P., Gines P., Moreiza V., et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 2005; 42: 439-47.
65. Tulassay T., Tulassay Z., Rascher W. Atrial natriuretipeptidul Ce in patients with deconpensated hepatic cirrhosis. *Gastroenterol J*, 1990; 50: 140-143.
66. Andersen R. Electrolyte, water, mineral, and acid base disorders in liver disease in Narins R. Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. New York, McGraw Hill, 1994: 1153-1172.
67. Akriviadis E.A., Ervin M.G., Cominelli F., et al. Hyponatriemia of cirrhosis: role of vasopressin and decreased effective plasma volume. *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32: 829-834.
68. Cardenas A., Arroy V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endorcinol Metab*, 2003; 17: 607-622.
69. Bernardi M., Domenicali M. The rennin-angiotensin-aldosterone system in cirrhosis. In book is Ascites and Renal Dysfubctions in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment, Second edition eds. Gines V., Arroy J., Rode's J., Schrier R. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK, 2007, oct. doi:10.1002/9786470987476.
70. Kaji K., Yoshiji H., Kenaka Y., Noguchi R., Aihara G., et al. Possible involvement of angiogenesis in chronic liver diseases: interaction among rennin- angiotensin-aldosterone system, insulin resistance and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2012 (april); 19(2): 1889-1898 (10).
71. Cardenas A. Hepatorenal sybdrime: a dreaded complication of end-stage liver disease. Am J Gastroenterol, 2005; 100: 460-7.
72. Salerno F., Gerbes A., Gines P., Wong F., Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: A consensus workshop of the international ascites club. *Gut*, 2007; 56: 1310-1318.
73. Manning J.J., Hislop W.S., McPeake J.R. The management of renal failure in patients with liver disease. Experiences from a District General Hospital, *Scottish Medical Journal*, 2008; 53: 25-9.
74. Arroy V., Ternandez J., Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver* Dis, 2008; 28: 81-95.
75. Маммаев С.Н., Каримова А.М. Гепаторенальный синдром 1ого и 2ого типа: современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2008; 6: 4-13.

3.3 Axa hipotalamo-hipofizar-gonadală (prolactina, FSH, LH, coriogonina)

Prolactina

Pentru organismul feminin prolactina este indispensabilă, mai ales în perioada lactației, deoarece stimulează lactația. Secreția prolactinei este un proces complex cu implicarea tireotropin-releasing hormonului TRH și serotoninei, mai ales în timpul somnului, pe când dopamina posedă acțiune inhibitorie asupra prolactinei. Efect de stimulare a secreției prolactinei posedă: mâncarea, intervențiile chirurgicale, traumele, stresul, efortul fizic, actul sexual, hipoglicemia [1].

Paternul comportamental al femeii este influențat de nivelul prolactinei, din care motiv a fost numită hormon al dragostei materne [2]. Producția prolactinei se realizează preponderent în anterohipofiză (lobul anterior al hipofizei). În organismul uman au fost identificate și alte zone extrapituitare de secreție a prolactinei (țesutul adipos, glandele mamare, prostata, tegumentele, celulele imune, tegumentele și țesutul cerebral [3; 4].

Prolactina (PRL) este formată din 199 de aminoacizi și are masa moleculară mai mare de 22 500. Prolactina circulantă este compusă din 4 izoforme caracterizate prin diversitate funcțională [Freeman M. E., et al. 2000]. La prolactină există receptorul PRL-R din familia citokinelor de clasa I, similar cu hormonul de creștere, care are multe izoforme scurte, intermediare sau lungi în funcție de lungimea porțiunii intracelulare [5; 6]. PRL-R au fost depistați în diferite țesuturi: în glandele mamare, cord, plămâni, timus, ficat, splină, pancreas, rinichi, glande suprarenale, uter, ovare, mușchi scheletali, piele, țesut adipos, unele compartimente ale SNC [3; 7]. Efectele prolactinei sunt diverse și multiple (mai mult de 300) [8] determinate, posibil, de formele și funcțiile receptorului de prolactină.

Prolactina la femeia însărcinată se depistează în concentrații crescute, menținute de nivelul estrogenic ridicat. După naștere se activează lactația. Efectul lactogen la femeile însărcinate blochează estrogenii și progesteronul. Din cauza acestei funcții importante prolactina, din 1928, a fost numită hormon lactogen. Hiperprolactinemia inhibă sistemul hipotalamo-hipofizar-gonadotrop și este una dintre cauzele infertilității [9; 10].

În reglarea secreției prolactinei un rol important are factorul inhibitor (PIF), secretat de hipotalamus. Principalul factor inhibitor al secreției de prolactină este dopamina. La acest proces pot participa somatostatina sau GABA (acidul gama-aminobutiric). În reglarea secreției prolactinei mai sunt implicați: vasopresina, lumina, sunetul, stimulii olfactivi, stresul [11].

În perioada postpartum, când cantitatea de estrogeni scade, secreția prolac-

tinei este stimulată de excitația mecanoreceptorilor mameloanelor glandelor mamare și invers, lactogeneza este stimulată de prolactină. Influența inhibitorie a prolactinei asupra ovulației se realizează prin inhibiția FSH și a gonadotropin-releasing factorului hormonului eliberator de gonadotropine. Prolactina este implicată în producerea orgasmului în timpul actului sexual. Acest hormon posedă și efect analgezic slab, participă la creșterea și dezvoltarea organismului uman, la formarea mielinei.

În inflamații și infecții prolactina are acțiune imunostimulatorie, prin stimularea creșterii markerilor inflamatori, în primul rând a IL-6 [12]. Preparatele imunosupresoare, glucocorticoizii, scad activitatea prolactinei.

Prolactina are rol de osmoreglare, reproducere, metabolic, endocrin. Creșterea cronică a nivelului de prolactină (PRL), indusă de antagoniștii dopaminergici, este asociată creșterii aportului alimentar cu acumularea în exces de țesut adipos [13]. La nivelul celulei adipoase (studiu experimental) au fost descoperite trei izoforme ale PRL-R [14]. În 2005 a fost izolat receptorul similar al prolactinei din țesutul adipos uman [15]. La acest nivel prolactina are efect direct în organism, iar *in vitro* reduce activitatea lipoproteinlipazei. Sunt dovezi ale efectelor inhibitorii ale prolactinei asupra formării de malonil-CoA care duc la scăderea captării acizilor grași liberi, a glucozei la nivelul adipocitului și la scăderea lipogenezei [16].

Prolactina are efect inhibitor asupra adiponectinei [17; 18], soldat cu scăderea disponibilității glucozei și acizilor grași liberi la periferie [19].

Prolactina interferează, de asemenea, cu efectul insulinei la nivelul celulei adipoase prin creșterea directă a expresiei SOCS (proteine supresoare a semnalului citokinic) în aceste celule. Proteinele SOCS pot inhiba activarea insulinei la nivelul celulei adipoase [20; 21]. Toate aceste efecte ale prolactinei exacerbează rezistența la insulină, provocând insulinorezistență periferică [22]. Tratamentul pacienților cu agoniști dopaminergici normalizează nivelul prolactinei, dar nu micșorează masa corporală. Cu toate acestea, este posibilă diminuarea nivelului glucozei sau trigliceridelor și îmbunătățirea indicelui HOMA-IR [23].

Sub acțiunea prolactinei se reduce nivelul estrogenilor la femei și a testosteronului la bărbați. Savanții din Siberia au demonstrat prezența dezechilibrului în sistemul hipofiză-ovare-ficat la bolnavii cu patologie hepatică [24]. Astfel, s-a determinat scăderea veridică a concentrației hormonului foliculostimulant și creșterea nivelului de prolactină la femeile cu hepatită virală acută (32), comparativ cu persoanele sănătoase; creșterea concentrației prolactinei în grupul de pacienți cu hepatită cronică (34) comparativ cu grupul de control; creșterea nivelului hormonilor FSH și LH la pacientele cu hepatită virală acută și cu hepatită cronică.

Implicarea prolactinei în mecanismele reglării funcției excretorii a ficatului a fost demonstrată în studiul efectuat pe şobolani cu colestază experimentală [25]. Prolactina a influențat viteza fluxului bilei şi concentrația bilirubinei în bilă. Hiperprolactinemia de durată a modificat nivelul şi raportul izoformelor de ARNt lungi şi scurte ale receptorilor prolactinici la femelele de şobolani cu colestază. Acest efect a variat în funcție de tipul de celule hepatice: sensibilitatea la prolactină a hepatocitelor creşte din contul amplificării omogene a expresiei ambelor izoforme de receptori, cu păstrarea raportului dintre acestea, iar în colangiocite creşte ponderea izoformei scurte, cu păstrarea nivelului izoformei lungi.

Fenomenele descrise confirmă existența în organism a sistemului metabolic-funcțional integru, care cuprinde următoarele niveluri: hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat. Adițional, se cunoaşte că ficatul este organul central implicat în homeostaza colesterolului şi derivaților lui. Deoarece toți steroizii sexuali sunt derivații colesterolului, reglarea concentrației lor în sânge este indispensabil legată de funcția ficatului.

Axa hipotalamo-hipofizar-gonadală *(Fig. 15)* reglează hormonii sexuali ai organismului şi are un efect major asupra dezvoltării capacității reproductive şi comportamentale. La fel ca şi funcționarea altor axe, cea hipotalamo-hipofizar-gonadală începe din hipotalamus. Inițiatorul secreției hormonilor sexuali este gonadotropina *(gonadotropin-releasing hormone (GnRF))* secretată de neuronii expresivi ai GnRF din hipotalamus. GnRF călătoreşte prin sistemul hipofizo-portal pentru a stimula zona anterioară pituitară în vederea producerii hormonilor luteinizant (LH) şi foliculostimulant (FSH). Hormonii menționați acționează gonadele direct sau indirect prin eliberarea estrogenilor şi androgenilor.

Hormonii adenohipofizari – foliculostimulant şi luteinizant

Hormonii foliculostimulant (FSH) şi luteinizant (LH) sunt de natură glicoproteică, produşi de celulele gonadotrope ale adenohipofizei. Ambii sunt compuşi din două lanțuri polipeptidice (subunități) intens glicozilate – alfa şi beta. Subunitățile alfa (α) sunt identice pentru ambii hormoni şi conțin câte 92 de aminoacizi dispuşi în consecutivitate similară. Subunitățile beta (β) sunt compuse din 115 de aminoacizi fiecare, diferențele de structură determinând specificitatea funcțională a FSH şi LH asupra organelor-țintă [26]. Masa moleculară a LH este de 29 400, iar a FSH de 32 600.

Sinteza şi secreția FSH şi LH este controlată de hormonii hipotalamusului (gonadotropin-releasing hormon sau gonadoliberină), care ajung la hipofiză prin sistemul sanguin portal al acesteia, care face conexiunea între adenohipofiză şi hipotalamus. Secreția hormonilor hipotalamusului şi a hipofizei este dependentă

de mecanismele legăturii inverse a hormonului, de a cărui secreție în organul periferic sunt responsabili. Receptori pentru LH sunt prezenți pe celulele membranei externe a stratului granular al foliculilor și pe celulele interstițiale, iar pentru FSH doar pe celulele Sertoli.

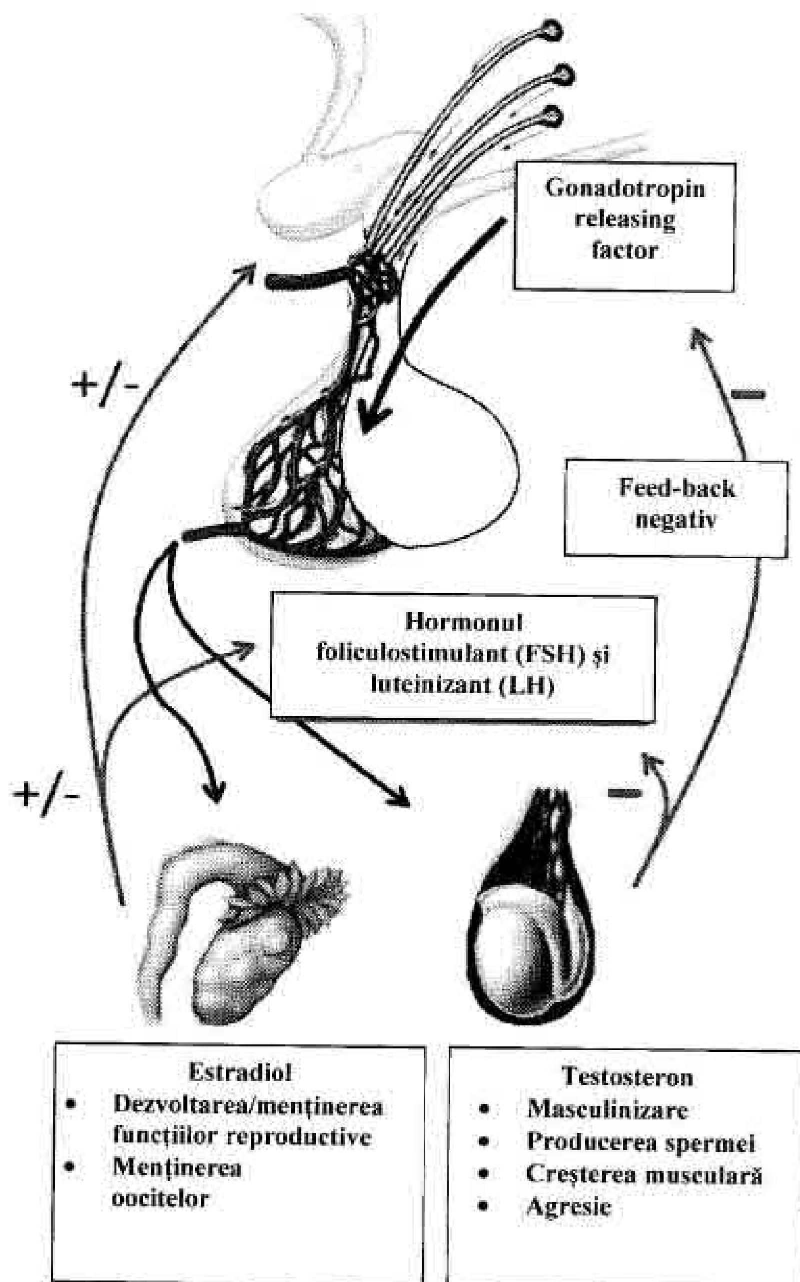


Figura 15. **Axa hipotalamo-hipofizar-gonadală**

Acțiunea gonadotropinelor începe prin formarea complexului hormon-receptor în urma cuplării hormonului cu proteinele. Procesul este reversibil și nu necesită participare de enzime. Capacitatea de legare a receptorului cu hormonul este limitată, fapt ce împiedică pătrunderea excesivă a acestuia în celulă. FSH și LH interacționează cu adenilatciclaza localizată pe membrana celulelor din țesutul-țintă. Această enzimă este cuplată cu receptori gonadotropin-specifici și contribuie la formarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) din ATP în citoplasmă, pe suprafața internă a membranei celulare. AMPc + complexul receptor stimulează fosforilarea enzimelor kinaza fosforilaza B, lipaza B și a altor enzime antrenate în dezintegrarea glicogenului și în sinteza proteinelor în polizomi. Astfel, acțiunea gonadotropinelor se realizează cu participarea a două tipuri de protein-receptori: receptorii membranari ai hormonilor și receptorii AMPc. AMPc are rolul de mediator intracelular – transmite acțiunea hormonului sistemelor enzimatice. Ambii hormoni gonadotropi manifestă acțiune sinergică și efectele lor biologice, în mare parte, se realizează cu condiția secreției lor concomitente.

FSH acționează la etapa când ovulul reprezintă un oocit de dimensiuni mari, înconjurat de câteva straturi de granuleze. Sub acțiunea FSH, celulele granulezei proliferează *(corona radiata)* și are loc secreția lichidului folicular.

LH stimulează secreția progesteronului, contribuie la ovulație și transformarea foliculului în corp galben. Astfel, hormonii gonadotropi, prin funcția de legătură cu ovarele, formează ciclul hipofizar-ovarian care reglează ciclul menstrual. Creșterea și dezvoltarea foliculelor și secreția estrogenilor sunt stimulate de FSH, însă pentru producerea lor adecvată este nevoie de LH. Creșterea nivelului de estrogeni în timpul ovulației inhibă FSH și stimulează LH. Progesteronul format, la rândul său, inhibă secreția LH. Menstruația survine atunci când nivelul FSH și LH scad.

Secreția FSH și LH depinde nu numai de faza ciclului menstrual, dar și de vârsta femeii. În menopauză, secreția gonadotropinelor în hipofiză creste de cinci ori deoarece lipsește componenta periferică (steroidă) inhibitorie, prevalând secreția FSH. În testicule, LH stimulează secreția testosteronului. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză.

Metabolismul hormonilor gonadotropi FSH și LH este studiat insuficient. Ambii hormoni circulă în sânge timp îndelungat și se distribuie în ser neuniform: FSH se concentrează în fracțiile globulinice α_1 și β_2, iar LH – în fracțiile albuminei și globulinelor β_1.

Toate gonadotropinele produse în organism se elimină cu urina, iar concentrația lor în sânge este mare. Posibil se inactivează în ficat. În cazurile de acțiune toxică a pesticidelor asupra ficatului, nivelul FSH scade considerabil [27; 28; 29].

Tulburări endocrine la femeile cu boala hepatică cronică nonalcoolică

Hipogonadismul şi feminizarea sunt complicaţii ale cirozei hepatice alcoolice la bărbaţi [30]. Disfuncţii ale gonadelor pot apărea şi la femeile alcoolice [31]. Există dovezi că multe dintre tulburările endocrine apar din cauza efectelor alcoolului şi nu sunt provocate de boala hepatică alcoolică [32]. Studii recente au confirmat că hipogonadismul poate fi, totuşi, o manifestare extrahepatică a bolilor cronice de ficat nonalcoolice la bărbaţi [33]. Modificări ale concentraţiilor plasmatice de hormoni sexuali au fost descrise şi la femeile cu maladii cronice hepatice nonalcoolice în perioada postmenopauză. La investigarea femeilor tinere cu amenoree, care suferă de hepatite cronice în scopul de a determina manifestările endocrine şi cauzele probabile de dezvoltare a hipogonadismului şi consecinţele posibile [35], s-a constatat că amenoreea la pacientele cu BCDF nu este legată de durata sau de severitatea bolii hepatice. Amenoreea la femeile tinere cu hepatită cronică nonalcoolică este, probabil, consecinţa disfuncţiei hipotalamo-hipofizare. Relaţia dintre conţinutul hormonului luteinizant în ser şi grosimea pielii la pacienţii cu hepatită cronică indică la subnutriţie ca o cauza posibilă de apariţie a amenoreei mediate hipotalamic. Anorexia poate apărea la orice etapă de evoluţie a acestei afecţiuni. De obicei, pacienţii normogonadotropici au un statut nutriţional normal, dovezile clinice ale deficitului de estrogeni lipsind. Datele biochimice la aceşti pacienţi sunt similare cu cele la pacienţii cu sindromul ovarului polichistic.

Sindromul metabolic şi sindromul ovarului polichistic

Obezitatea centrală combinată cu hipertensiune, tulburări de glucoză à jeun, trigliceride ridicate şi concentraţii scăzute de HDL-C sunt principalele criterii pentru diagnosticarea sindromului metabolic. Este un sindrom de insulinorezistenţă în prezenţa căruia creşte probabilitatea apariţiei dereglărilor hormonale [36].

Sindromul ovarului polichistic (SOPC) este cea mai frecventă anomalie endocrină la femeile aflate în premenopauză. Există dovezi convingătoare că prevalenţa insulinrezistenţei/hiperinsulinemiei creşte semnificativ la pacientele cu acest sindrom. Manifestările clinice ale sindromului rezultă din creşterea secreţiei de testosteron de către ovare (care sunt cel puţin sensibile la insulină în mod normal), secundar de concentraţiile ridicate de insulină observate la aceşti pacienţi. [37] Cu toate acestea, nu toate femeile cu insulinorezistenţă au acest sindrom şi invers [38]. Studiile familiale arată la o predispoziţie genetică la hiperandrogenemie şi dezvoltarea insulinorezistenţei în acest sindrom. Există dovezi a legăturii şi asocierii locusului marcator de lângă receptorii de insulină cu fenotipul hiperandrogenemiei [39].

Datele din literatura de specializare arată că starea hormonală a pacienților de gen masculin cu ciroză prezintă o serie de schimbări în reglementarea hormonilor sexuali care duc la hipogonadism și feminizare. Bolile de ficat în stadiile terminale provoacă disfuncții în axa hipotalamo-hipofizar-gonadală și alterarea metabolismului hormonal periferic [40; 41; 42], ceea ce deteriorează semnificativ calitatea vieții [43; 44; 45; 46; 47; 37].

Zacharias B. și col. [48] au constatat într-un un studiu prospectiv că bărbații cu ciroză hepatică prezintă modificări semnificative ale funcțiilor de reglementare pituitară complet anihilate dupa transplant de ficat. FSH și HL au fost la nivel cu valorile de referință și au crescut după transplant hepatic. Aceste date confirmă rezultatele studiilor anterioare [49]. Nivelurile serice ale FSH și HL au fost inadecvat reduse, având în vedere eșecul androgen evidențiat la acesti pacienti [50; 51]. La șase luni după transplant, valorile FSH și HL au crescut semnificativ, dovadă că boala de ficat a avut o influență directă asupra acestei anomalii [43;52].

Starea hormonală (FSH și LH) la pacienții cu hepatite cronice virale cu/fără tratament antiviral

Pentru aprecierea manifestărilor hormonale la pacienții cu patologii hepatice de etiologie HBV, Serin și coaut. au examinat pacienți cu diferit grad de patologie hepatică. În acest studiu, valoarea LH s-a dovedit a fi mai mare la pacienții cu hepatită cronică HBV, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică de aceeași etiologie. [53]

Studiile *in vitro* și *in vivo* indică efectele multiple, dar contradictorii ale interferonului asupra secreției hormonului hipofizar [54]. A fost investigată prospectiv secreția hormonilor hipofizari bazală și stimulată la 21 de pacienți cu hepatită cronică virală C (HC HCV) înainte și în timpul tratamentului antiviral cu interferon pegilat-α plus ribavirină. S-a examinat concentrația hormonului de creștere (GH), hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și prolactinei (PRL) cu ajutorul testelor standard de evaluare a funcției pituitare, înainte și în timpul terapiei antivirale. 81% dintre pacienți au avut insuficiență severă a GH, iar unii și o descreștere a insulin-like factorului-1 IGF-1. Concentrațiile bazale și stimulate ale GH au crescut semnificativ în timpul tratamentului antiviral, numărul de pacienți cu insuficiență GH severă s-a redus, iar nivelul IGF-1 a rămas scăzut. Concentrațiile bazale ale PRL au fost normale înainte și în timpul tratamentului. Nici nivelul ARN-VHC, nici concentrația transaminazelor nu corelau cu concentrațiile hormonale înainte sau în timpul tratamentului. În timp ce secreția GH se imbunătățește în urma tratamentului antiviral, IGF-1 rămâne scăzut, indicând rezistență GH persistentă a hepatocitelor. La moment nu

se cunoaşte dacă îmbunătăţirea secreţiei GH în timpul tratamentului se datorează unui efect direct al medicamentelor antivirale sau suprimării încărcăturii virale, ceea ce necesită investigaţii mai profunde şi detaliate în viitor.

Gonadotropina umană (GTU)

Gonadotropina corionică reprezintă un dimer din 145 β-particule de aminoacizi, unici pentru acest hormon şi din 92 α-particule aminoacidice, identice cu cele din componenţa hormonilor luteinizant (LS), foliculostimulant (FHS) şi tireotrop (TSH). Particulele α şi β posedă gene separate, localizate pe cromozomi diferiţi (respectiv 6 şi 9) [55; 56; 57] (Fig.16).

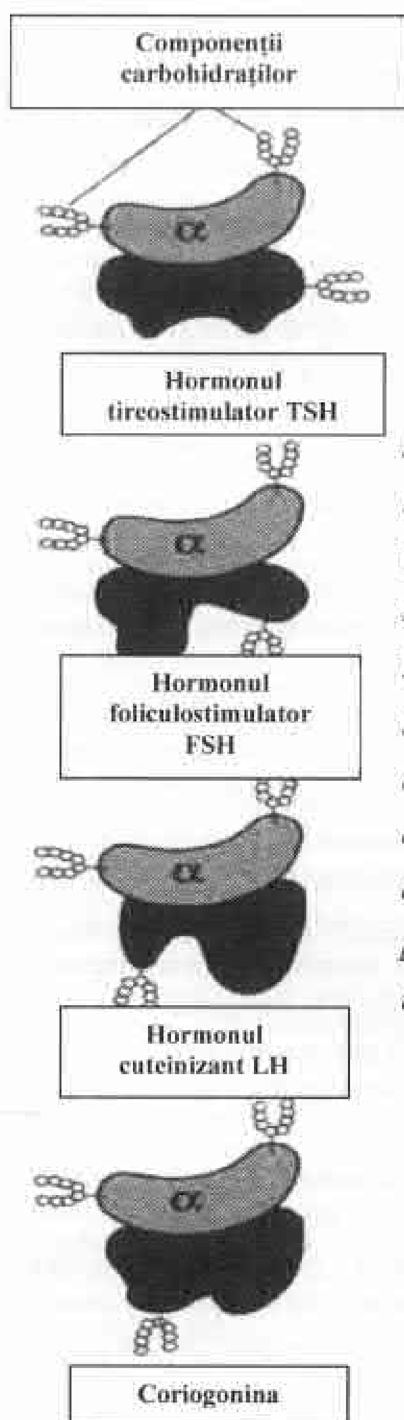
După ce au fost sintetizate, α- şi β-particulele se unesc prin legături necovalente pentru a forma hormonul, eliberat ulterior în circulaţie [58]. Trofoblastele mature şi imature sunt sursele principale de coriogonină umană corionică (GTC), dar aceasta mai poate fi produsă şi de hipofiză, testicule, ficat, intestine. În caz de tumori, neasociate cu hiperfuncţia trofoblastelor, s-a observat secreţia GTC [59; 60; 61; 62; 63]. Tipul II al genei gonadotropinei este în legătură strânsă cu funcţia reproductivă la bărbaţi [64].

Funcţia reproductivă a prostatei la bărbaţi este reglată de hormonii hipotalamo-hipofizari, inclusiv de gonadotropina corionică (GTC). Nivelul acestui hormon la bărbaţii sănătoşi variază în limitele maxime de 0,8 UI/l sau mai puţin.

GTC, similar androgenilor, posedă factori reglatori endocrini şi locali. GTC, inclusiv particulele α şi β, se produce în organele-ţintă, amplificând acolo acţiunea modulatorilor auto- şi paracrini ai fertilităţii [65; 66].

La femeile de vârsta reproductivă, conţinutul normal de GTC nu depăşeşte 2,3 IU/ml, iar în menopauză creşte până la 7,3 IU/ml [67; 68; 69; 57]. În timpul sarcinii concentraţia GTC creşte esenţial [70] şi poate fi folosită ca test sensibil de apreciere a sarcinii în termeni precoci, pâna la diagnosticarea prin ecografie [71; 70].

Determinarea gonadotropinei corionice se foloseşte pe larg în practica ginecologică pentru diagnosticarea tumorilor gestaţionale trofoblastice [72; 73]. În tumorile de diversă localizare (testicule, stomac, cancer hepatic primar) s-a constatat creşterea secreţiei ectopice de GTC [74; 75; 76; 77]. Cercetarea GTC în bolile ficatului la bărbaţi a arătat prezenţa disfuncţiei testiculare, scăderea concentraţiei de testosteron, dependent de GTC. Aceste schimbări sunt legate de expresivitatea modificărilor testelor funcţionale hepatice [78]. În bolile cronice ale ficatului şi în insuficienţa renală s-a înregistrat dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice, introduse din exterior [79]. La femeile cu hepatită cronică virală B, indiferent de prezenţa sau absenţa HBsAg, boala hepatică nu a influenţat caracterul fertilizării sub acţiunea GTC exogene [80].



Structura hormonilor lobului anterior al hipofizei și a gonadotropinei corionice. TSH, FSH, LH și CG – glicoproteine compuse din două particule; α-particulele celor 4 hormoni sunt identice; β-particulele se deosebesc după structura primară, structura enzimelor oligozaharidice și a fragmentelor de glicozilare care determină activitatea biologică; α- și β-particulele conțin fragmente oligozaharidice.

Figura 16. **Componentele glucidice ale hormonilor lobului anterior al hipofizei și ale gonadotropinei corionice**

În opinia experților, persistența concentrațiilor scăzute de GTC trebuie monitorizată în dinamică, deoarece poate fi expresia unor boli trofoblastice gestaționale [81]. Cele expuse indică la rolul important al GTC în reglarea funcțiilor reproductive atât la femei, cât și la bărbați, în diagnosticarea tumorilor organelor reproductive și de altă localizare. GTC și dereglările metabolismului acestui hormon joacă un rol important la bolnavii cu patologie hepatică și renală.

Concluzii:

1. Hormoni adenohipofizari cu rol reproductiv la femei și la bărbați sunt hormonul foliculostimulant (FSH) și cel luteinizant (LH).
2. Diferențele de structură ale subunităților β ale hormonilor gonadotropi (FSH și LH) determină particularitățiule lor funcționale.
3. Acțiunea hormonilor gonadotropi se realizează cu participarea receptorilor celulari specifici ai organelor-țintă și a enzimei adenilatciclaza. Complexul AMPc-receptor activează procesele de fosforilare în celulă.
4. FSH și LH au acțiune sinergică, participând la funcția reproductivă la femei și bărbați.
5. La femei, FSH stimulează secreția de estrogeni ce contribuie la creșterea și dezvoltarea foliculelor în ovare. Acest proces se realizează cu participarea obligatorie a LH, sub acțiunea căruia se dezvoltă corpul galben.
6. La bărbați, LH stimulează secreția testosteronului în testicule. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză.
7. În metabolismul hormonilor gonadotropi participă, posibil, ficatul.
8. Hipogonadismul și feminizarea sunt manifestările extrahepatice ale bolilor cronice hepatice atât alcoolice, cât și nonalcoolice
9. Sindromul ovarului polichistic (SOPC) este cea mai frecventă anomalie endocrină la femeile aflate în premenopauză, deseori legată cu insulinorezistența și sindromul metabolic.
10. Nivelul LH este mai jos la pacienții cu hepatite cronice comparativ cu pacienții cu ciroze hepatice de etiologie virală B.
11. Dereglările hormonale nu au corelații cu viremia și activitatea procesului, conform sindromului citolitic.
12. Insuficiență GH este frecventă la pacientii cu infecție cronică cu VHC și poate fi corijată cu tratament antiviral.

Bibliografie

1. Brandebourg TD, Bown JL, Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Jun 1;357(2):408-13. PMID: 17433256
2. Tepperman D. Tepperman H. metabolic and Endocrine physiology. 5-th ed. Chicago> Year Book, 1987. 284 p.
3. Ben-Jonathan N., Mershon J.L., Allen D.L., Steinmetz R.W. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine Riviews,* 1996; 17:639-669.
4. Goffin V., Binart N., Touraine P., Kelly P.A. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol,* 2002; 64: 47-67.
5. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev,* 1998; 19: 225-268.
6. Hu Z.Z., Meng J., Dufau M.L. Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem,* 2001; 276: 41086-41094.
7. Gorvin C. M. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology.* V 2 (issue 3), 2015, p. 85–91
8. Hattori N. Macroprolactinemia a new cause of hiperprolactinemia. *J Pharmacol Sci,* 2003; 92(3): 171-177.
9. Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte, and John A. H. Wass Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J.Clin. Endocrin and Metab.* 2010 jul.V96 (issue 2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
10. Valdemarsson S. Vacroprolactinemia. Risk of misdiagnosis and mismanagement in hyperprolactinemia. *Lacartidningen,* 2004; vol.5: 458-465.
11. Freeman M.E., et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev,* 2000; 80:1523-1623.
12. Friedrich N., Schneider H.J., Spielhagen C., et al. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-secretional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. *Clinical Endocrinology,* 2011; 75: 561-566.
13. Doknic M., et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur. J. Endocrinol,* 2002; 147:77-84.
14. Ling C., Hellgren G., Gebre-Medhin M., et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: increases during lactation and PRL-transgenic mice. *Endocrinology,* 2000; 141: 3564-3572.
15. Nilsson L., Binart N., Bohlooly Y., et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun,* 2005; 331: 1120-1126.
16. Asai-Sato M., Okamoto M., Endo M., et al. Hypoadiponectinemoia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr. J,* 2006; 53: 555-562.
17. Nilsson L.A., Roepstorff C., Kiens B., et al. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res,* 2009; 41(10):747-751.
18. Combs T.P., Berg A.H., Rajala M.W., et al. Sexual differentation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes,* 2003; 52: 268-276.

19. Brelje T.C., Stout L.E., Bhagroo N.V., Sorenson R.L. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology*, 2004; 145: 4162-4175.
20. Emanuelli B., Peraldi P., Filloux C., et al. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice. *J. Biol Chem.*, 2001; 276: 47944-47949.
21. Howard J.K., Flier J.S. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends Endocrinol Metab*, 2006; 17: 365-371.
22. Park S., Kim D.S., Daily J.W., Kim S.H. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2011; 27: 564-574.
23. Cintia M. dos Santos S., et al. BMI and metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists Obesity, 2011; 194: 800-805.
24. Чудинова Е. Л., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л. И., и др. Оценка функционального состояния гипофизарно-гонадной системы у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* № 5 (99) / 2014. стр.27-29
25. Кушнарева Н. С. Регуляция экскреторной функции печени крысы при холестазе: роль пролактина. Москва 2009. Автореферат.
26. Карлсон К. Эндокринология. Болезни аденогипофиза (под ред. Н.Левина). М Практика, 1999:1128 с. Пер с англ к.б.н. Тимофеева А.В.
27. Ibrahim K.S., Amer N.M., El-Tahlawy E.M., Abd Allah H.M. Reproductive outcome, hormones levels and liver enzymes in agricultural female workers. *Journal of Advanced Research*, 2011; 2: 185-199.
28. Recio R., Ocampo Gomez G., Moran Martinez J., Borja Aburto V., Lopez Cervante M., Uribe M., et al. Pesticide exposure alters follicle – stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(9): 1160-3.
29. Bretveld R.W., Thomas C.M., Scheepers P.T., Zielhuis G.A., Roelcveld N. Pesticide exposure: The hormonal function of the female reproducrive system disrupted. *Reprod Biol Endocrinol*, 2006; 4:30.
30. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams' textbook of endocrinology. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders, 1985: 288.
31. Valimaki H, Harkonen M, Ylikahri R. Acute effects of alcohol on female sex hormones. *Alcoholism* 1983; 7: 289-293.
32. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Semin Liver Dis 1985; 5: 35-45.
33. Bannister P, Oakes J, Sheridan P, Losowsky MS. Sex hormone changes in chronic liver disease:.a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. *Q J Med* 1987; 63: 305-313.
34. Shearman RP. Secondary amenorrhoea. In: Shearman RP, ed. Clinical reproductive endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985: 501. Cundy T, O'Grady J, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990; 31: 337-338.
35. Cundy T. F., Butler J., Pope R. M., Saggar-Malik A. K., Wheeler M. J., et al., Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut*, 1991; 32: 202-206.
36. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2004; 33: 283–303.

37. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005; 152: 501–13.
38. Sam S., Dunaif A. Polycystic ovary syndrome. Syndrome XX? *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2003; 14: 365–370.
39. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A & Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2000; 13 (5): 1311–1313
40. Zietza B, Locka G, Placha B, Drobnikb W, Grossmanna J, Scholmericha J, Strauba R. Dysfunction of the hypothalamicpituitary-glandular axes and relation to Child–Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2003; 15: 495-501.
41. Gonzales P. H., Rhoden C.R., Luz C., Correa G., Marbosa-Coutinho L.M., Oliveira M.C. Male gonadal function, prolactin secretion and lactotroph population in an experimental model of cirrhosis. *Braz J Med Biol Res.*, 2007; 40: 1383-8.
42. Seehofer D, Steinmueller T, Graef K, Rayes N, Wiegand W, Tullius S, Settmacher U, et al. Pituitary Function Test and Endocrine Status in Patient with Cirrhosis of the Liver before and after Hepatic Transplantation. *Ann. Transplant.*, 2002; 7: 32–7.
43. Heneghan M, Selzner M, Yoshida E, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J. Hepatol.*, 2008; 49: 507–19.
44. Sorrell J, Brown J. Sexual Functioning in Patients With End-Stage Liver Disease Before and After Transplantation. *Liver Transpl.*, 2006;1 2: 1473-7.
45. Guichelaar M, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke B, Hay J. Immunosuppressive and Postoperative Effects of Orthotopic Liver Transplantation on Bone Metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10: 638–47.
46. Nolte W, Schindler C, Figulla H, Wuttke W, Huefner M, Hartmann H, Ramadori G. Increase of serum estradiol in cirrhotic men treated by transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *J. Hepatol.*, 2001; 34: 818-24.
47. Burra P, Germani G, Masier A, Martin E, Gambato M, Salonia A, Bo P, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: Is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010; 89: 1425- 9.
48. Zacharias B., Coelho J. C. U., Parolin M. B., Matias J. E. F., DeFreitas A. C. T., et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 2014; 41 (6): 421-425.
49. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, Fagiuoli S, et al. Bone Metabolism and Gonad Function in Male Patients Undergoing Liver Transplantation: A Two-Year Longitudinal Study. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 749–54.
50. Jabiry-Zienjewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Wielgos M, Zieniewicz K, Krawczyk M. Menstrual Cycle and Sex Hormone Profile in Perimenopausal Women After Liver Transplantation. *Transplant Proc.*, 2006; 38: 2909–12.
51. Jabiry-Zienjewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Wielgos M, Zieniewicz K, Krawczyk M. Menstrual Function in Female Liver Transplant Recipients of Reproductive Age. *Transplant Proc.*, 2009; 41: 1735–9.
52. Guichelaar M, Malinchoc M, Clarke B, Hay J. The Effect of Hypogonadism Before and After Orthothopic Liver Transplantation (OLT) on Bone Merabolism. *J. Hepatol.*, 2003; 38: 60-6
53. Serin A., Akarsu M., Akpina H., Simsek I. Changes of Some Hormones Levels in Patients With Hepatitis B Virus-Related Chronic Liver Disease. *Gastroenterol., Research*, 2013; 6 (4): 134-138
54. Plöckinger U., Bergk A., V., Wiedenmann B., T. Hepatitis-C Patients Have Reduced Growth Hormone (GH) Secretion Which Improves During Long-Term Therapy With Pegylated Interferon-alpha. *The American J. of Gastroenterol.*, 2007; 102: 2724–2731

55. Yoshimoto Y., Hattori M., Goto B., Mafsukura S., Fujita T., Arakawa S. Human chorionic gonadotropin. *Rynshokagaku,* 1980; 16: 841-848.
56. Cole L.A. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolism. *Clin Chem,* 1997; 43(12): 2233-43.
57. Staros E.B. Human chorionic gonadotropin. Medscape reference. *Drugs Disease Procedures,* 2012.
58. Cole L.A., Butler S.A. Hyperglycosylated human chronic gonadotropin and human chorionic gonadotropin free beta-subunit: tumor markers and tumor promoters. *J Reprod Med,* 2008; 53(7): 499-512.
59. Yoshimoto Y., Wolfsen A.R., Odell W.D. Human chorionic gonadotropin – like substance in nonendocrine tissaes of normal subjects. *Science,* 1977; 197: 575-577.
60. Billieux m.H., Petignat P., Anguenot J.L., Campana A., Bischof P. Early and late half life of human chronic gonadotropin is a predictor of persistent trophoblast after laparoscopic conservative surge for tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand,* 2003 (jan); 82(6): 550-5.
61. Buckner C.L., Wilson L., Papadea Ch N. An unusual cause of elevated serum total β h CG. *Ann Clin Lab Sci,* 2007; 37(2): 186-191.
62. Birken S., Maydelman Y., Gawinowicz M.A., Poud A., Liu Y., Hartree A.S. Isolation and characterization of human pituitary chronic gonadotropin. *Endocrinology,* 1996 (apr); 137(4): 1402-11.
63. Chakraborty C., Gleeson L.M., McKinnon T., Lala P.K. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiol Pharmacol,* 2002 (feb); 80(2): 116-24.
64. Parrott A.M., Sriram G., Liu Y., Mathews M.B. Expression of type II chorionic gonadotropin genes supports a role in the male reproductive system. *Mol Cell Biol,* 2011 (jan); 31(2): 287-99.
65. Berger P., Spoettl G.D., Dirnhofer S., Gruschwitz M., Madersbacher S., Gerth R., et al. Human chronic gonadotropin (GPH) in the male reproductive tract. *Mol Cell Endocrinol,* 2007 (jan); 2:260-262, 190-196.
66. Hoermann R., Spoettl G., Moncay R., Mann K. Evidence for the presence of human chorionic gonadotropin (hCG) and free β-subunit of hGC in the human pituitary. J Clin *Endocrinol Metab,* 1990; 71: 179-186.
67. Klee G.G. Interferences in hormone immunoassays. *Clin Lab Med,* 2004; 24: 1-18.
68. Cole L.A., Khanlian S.A., Muller C.Y. Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm. *Am J Obstet Gynecol,* 2008; 198: 275. e1-275. e7.
69. Cole L.A., Gutierrez J.M. Production of human chorionic gonadotropin during the normal menstrual cycle. *J Reprod Med,* 2009 (apr); 54(4): 245-50.
70. Sutton-Riley J.M., Khanlian S.A., Byrn F.W., Cole L.A. A single serum test for measuring early pregnancy out come with high predictive value. *Clin Biochem,* 2006 (jul); 39(7): 682-7.
71. Schwarz A., Post K.G., Keller F., Molzahn M. Value of human chorionic gonadotropin measurements in blood as a pregnancy test in women on mainterance hemodialysis. *Nephron,* 1985; 39: 341-343.
72. Muller C.Y., Cole L.A. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol,* 2009 (mar); 112(3): 663-72.
73. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet,* 2010 (aug); 376(9742): 717-29.
74. Braunstein G.D., Vaitukaitis J.L., Carbone P.P. Ectopic production of human chronic gonadotropin by neoplasm. *Ann Intern Med,* 1973; 78: 39-45.

75. Ito H., Tahara E. Human chorionic gonadotropin in human gastric carcinoma. A retrospective immunohistochemical study. *Acta Path Jap*, 1983; 33: 287-296.
76. Nakanuma Y., Unora M., Noto H., Ohta G. Human chorionic gonadotropin in primary liver carcinoma in adults. An immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1986; 409(3): 365-73.
77. Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H., et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal breast and ovarian cancers. *Clin Chem*, 2008 (dec); 54(12): e11-79.
78. Kishimoto Y., Yamamoto T., Kato S., Wakushima T., Hirayama C. Gonadal function in male patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease. *Jpn J Med*, 1987; 26(1): 41-5.
79. Pimstone B., Epstein S., Hamilton S.M., Le Roith D., Hendricks S. Metabolic clearance and plasma half disappearance time of exogenous gonadotropin releasing hormone in normal subjects and in patients with liver disease and chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 44: 356-360.
80. Chen H., Ge H.S., Lv J.Q., Wu X.M., Xi H.T., Huang J.Y., Zbu C.F. Chronic hepatitis B virus infection in women is not associated with IVF/ICSI out comes. *Arch Gynecol Obstet*, 2014 (jan); 289(1): 213-7.
81. Khanlian S.A., Smith H.O., Cole L.A. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*, 2003 (may); 188(5): 1254-9.

3.4 Hormonii sexuali feminini (estrogenii, progesteronul)

Reglarea eliberării gonadoliberinei (GL) comportă mecanisme complexe. La femei GL este responsabilă de secreția hormonilor luteinizant (LSH) și foliculostimulant (FSH). Pe parcursul unei etape a ciclului menstrual estrogenii stimulează producerea GL și măresc sensibilitatea gonadotropinelor față de GL. La altă etapă a ciclului menstrual estrogenii și progesteronul inițiază producerea GL *(Fig.17)*.

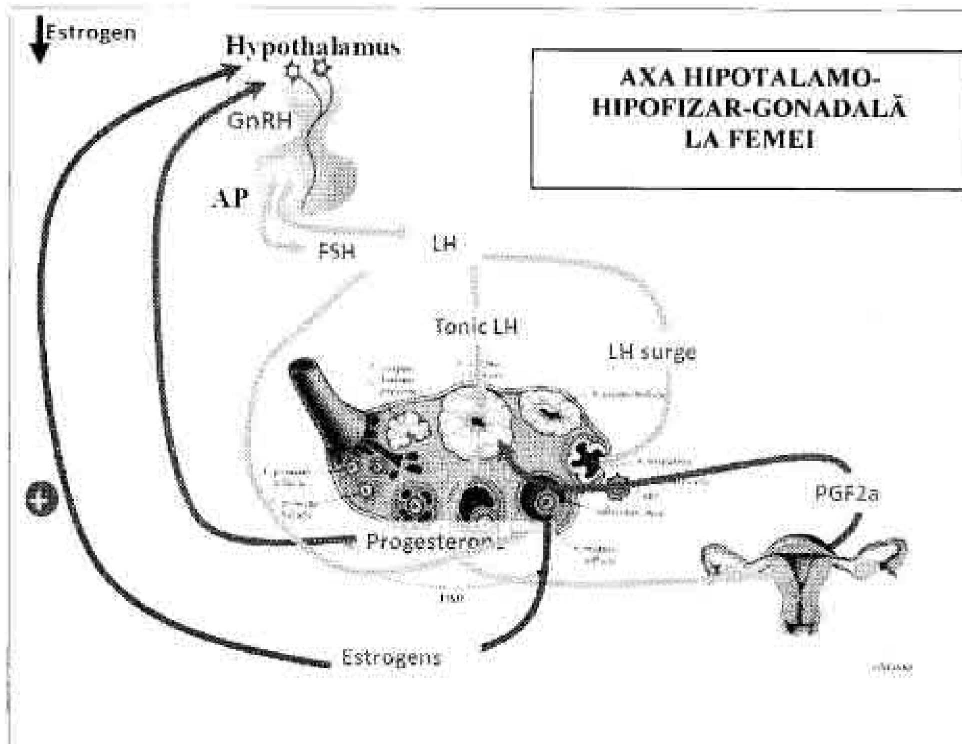


Figura 17. **Axa hipotalamo-hipofizar-gonadală la femei**

Progesteronul și estrogenii reprezintă hormonii de bază care asigură funcția reproductivă la femei. Adițional acești hormoni posedă și efecte biologice extraovariene și extrauterine. Printre efectele extragenitale foarte importantă este acțiunea lor asupra sintezei proteinelor specifice în ficat și anume:

- proteinelor transportatoare de hormoni (steroizi sexuali și tiroidieni, glucocorticoizi);
- factorilor de coagulare (II, VII, IX, X);
- angiotensinei (substratreninei);
- lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (LPDFJ);
- lipoproteinelor cu densitate înaltă (LPDÎ).

Efectele estrogenice, în caz de tulburare a nivelurilor proteinelor transportatoare de hormoni, pot condiționa dezvoltarea complicațiilor tromboembolice (consecința creșterii nivelului factorilor de coagulare sau a creșterii presiunii arteriale în urma excesului angiotensinei în sânge). Creșterea nivelului LPDFJ la femei în perioada menopauzei majorează riscul dezvoltării infarctului miocardic și altor tulburări vasculare, iar în perioada premenopauză ascensiunile concentrației LPDFJ reduc semnificativ frecvența maladiilor cardiovasculare la femei în comparație cu bărbații de aceeași vârstă. Estrogenii contribuie la reținerea Na în organism, iar progesteronul stimulează eliminarea lui, posedă proprietăți antioxidante marcate, inhibă resorbția țesutului osos, prevenind astfel osteoporoza până la menopauză.

Se cunosc trei forme de estrogeni în organismul femeilor: estradiol, estronă și estriol. Ovarele produc estradionul primar – cel mai activ dintre estrogeni. Estrona este secretată de ovare în cantități mai mici decât estradiolul, în mare parte se formează în ficat prin transformarea estradionului circulant. Estriolul este produs în cantități mici în ovarele femeilor negravide, în urma transformării estronei și, mai puțin, a estradiolului. La femeile cu funcția menstruală păstrată, sinteza estrogenilor are loc în ovare, dar poate fi localizată și în alte țesuturi: ficat, piele, țesut adipos.

În menopauză sau după înlăturarea ovarelor, prevalează sinteza extraovariană a estrogenilor [1].

La femeile în menopauză sau după ovariectomie, numărul redus al receptorilor pentru estrogeni și diminuarea estrogenilor provoacă diferite dereglări metabolice [2; 3]. Brusc crește cantitatea grăsimilor viscerale (se majorează cantitatea adipocitelor), nivelul acizilor grași liberi, trigliceridelor, se dereglează metabolismul glucozei, se dezvoltă insulinorezistența periferică, steatoza hepatică [4; 5; 6; 7; 8]. Diminuarea estrogenilor la femei duce la creșterea mortalității din cauza bolilor oncologice, cardiovasculare, cerebrale [9]. Destul de frecvent apar afecțiuni osoase, musculare [10; 11; 12; 13]. La șobolanii de gen feminin au fost confirmate dereglări autoimune hepatice mai severe în comparație cu animalele de gen masculin după administrarea medicamentelor hepatotoxice [14]. Autorii explică acest fenomen prin activarea IL_6 de către estrogeni. După ovariectomie, boala hepatică evoluează mai benefic. Estrogenii și progesteronul naturali, la fel ca și androgenii, sunt metabolizați în ficat, prin conjugarea cu acidul glucuronic și sulfuric, în formele biologic inactive, ulterior eliminate din organism. Estrogenii conjugați sunt secretați în bilă, eliminați în intestin, ulterior reabsorbiți în sânge și apoi eliminați pe cale renală cu urina. Patologia hepatică poate afecta acest mecanism, generând un dezechilibru hormonal [15]. Cercetări recente au

demonstrat că la femeile cu hepatită cronică virală C, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă, gradul de activitate a procesului hepatic și gradul de fibroză sunt mai joase [16]. În perioada de menopauză, la femeile cu HCVC fibroza și steatoza hepatică progresează mai rapid comparativ cu perioada fertilă [17]

A fost propusă ipoteza conform căreia estradiolul inhibă fibroza și activează celulele hepatice stelate. Prezența pe suprafața hepatocitelor a receptorilor estrogenici specifici (ERs) asigură acțiunea estrogenilor asupra ficatului. În menopauză scade semnificativ cantitatea acestor receptori, pe când la vârsta fertilă numărul suficient al acestora oferă o protecție femeilor împotriva dezvoltării cirozei hepatice și a cancerului de ficat [18]. Studiile experimentale au demonstrat că tratamentul cu estrogeni poate inhiba expresia ADN VHB la bărbați și mai puțin la femei, comparativ cu grupul de control [19].

Progesteronul este un alt hormon produs din precursorii steroizi în ovare, testicule, suprarenale, placentă, celulele gliei din sistemul nervos central. În concentrații mari se depistează în ovare și corpul galben. La femeile negravide, biosinteza de progesteron are loc preponderent în ovare și în cortexul suprarenalelor. Sinteza progesteronului este stimulată de hormonul luteinizant care, în primul rând, reglează conversia colesterolului în pregnenolon – precursor al progesteronului.

Nivelul progesteronului este fluctuant și depinde de faza ciclului menstrual [20]. După ovulație concentrația acestuia crește, pregătind uterul pentru implantarea ovulului. Menseul (1-a zi) se declanșează atunci când nu s-a produs fecundarea și scade nivelul estrogenilor și progesteronului. La un ciclu menstrual de 28 zile, ovulația se produce în ziua a 14-a și se caracterizează prin eliberarea ovulului matur din foliculul ovarian. Progesteronul și estrogenii se inactivează în ficat cu participarea unor enzime specifice: 5α reductaze, 5 β reductaze, oxireductaze, hidrolaze, liaze etc. [21; 22]. Prin urină, după procesele de transformare în ficat, se elimină pregnanediolul, pregnanolonul și alte pregnane. Există și conversia extrahepatică a progesteronului (splina, intestinul, suprarenalele), progesteronul servind ca precursor pentru majoritatea hormonilor de origine steroidă (androgeni, estrogeni, corticosteroizi), care se produc în gonade și în cortexul suprarenalelor. Activitatea biologică a progesteronului natural, posibilitățile sale de a conjuga receptorii androgeni sunt discutabile [23]. De asemenea nu este pe deplin clar cum acționează progesteronul natural la nivelul receptorilor pentru acest hormon, care sunt corelațiile cu dezvoltarea carcinomului hepatic [24]. Studii recente confirmă rolul progesteronului în dezvoltarea cancerului hepatic sau ovarian primar [25; 22; 26; 27; 28]. Orice dezechilibru dintre nivelurile FSH,

LSH, estradiol şi progesteron la bolnav cu boli cronice difuze ale ficatului deregleazǎ ciclul menstrual [1; 29].

În bolile cronice difuze ale ficatului, hiperestrogenemia poate fi consecinţa tulburării metabolismului estrogenilor şi progesteronului în ficat sau a dereglării sintezei proteinelor necesare pentru cuplarea în sânge a excesului de estrogeni.

Bibliografie

1. Fedorov B. A., Suturina L. V., Sholokhov L. F. Protopopova N.V., Kulelyakina M.V. Women of reproductive age in Eastern Siberia. XIII International Congress on Circumpolar Health Gateway to the International Polar Year, 2006. Russia, Novosibirsk. Proceedings ICCHB The Abstract Book
2. Kodaman P.H. Early menopause: primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Sem. Reprod.Med.* 2010; 28(5):360-9.
3. Jackson K.C., Wohlers L.M., Valencia A.P., et al. Wheel running prevents the accumulation of monounsaturated fatty acids in the liver of ovariectomized mice by attenuating changes in SCD-1 content. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011; 36(6):798-810.
4. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin.Invest.* 2011; 121(6):2094-101.
5. Rogers N.H., Perfield J.W. 2nd, Strissel K.J., Obin M.S., Greenberg A.S. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology.* 2009; 150(5):2161-8.
6. Bryzgalova G., Gao H., Ahren B., et al. Evidence that estrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia.* 2006; 49(3):588-97.
7. Gorres B.K., Bomhoff G.L., Morris J.K., Geiger P.C. In vivo stimulation of estrogen receptor-alpha increase4s insulin-stimulated skeletal; muscle glucose uptake. *J.Physiol.* 2001; 589(Pt 8):2041-54.
8. Espen E. Spangenburg, Lindsay M. Wonlers, Ana P. Valencia. Metabolic dysfunction under reduced Estrogen Levels. Exerc. *Sport Sci Rev,* 2012; 40(4):195-203.
9. Turgeon J.L., Carr M.C., Maki P.M., Mendelsohn M.E., Wise P.M. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic scrience and clinical studies. *Endocrinol. Rev.* 2006; 27(6):575-605.
10. Sitnick M., Foley A.M., Brown M., Spangenburg E.E. Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100(1): 286-93.
11. Moran A.L., Nelson S.A., Landisch R.M., Warren G.L., Lowe D.A. Estradiol replacement reverses ovariectomy-induced muscle contractile and myosin dysfunction in mature female mice. *J.Appl. Physiol.* 2007; 102(4):1387-93.
12. Ribas v., Drew B.G., Le J.A., et al. Myeloid-specific estrogen receptor-alpha deficiency impairs metabolis homeostasis and accelerated atherosclerotic lesion development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 2011; 108(39):16457-62.
13. Xu Y., Nedungadi T.P., Zhu L., et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostatis and reproduction. *Cell. Metab.* 2011; 14(4):453-65.
14. Joonhee Cho, Lina Kim, Yhaoxia L., Noel R. Rose, Monica Vladut Talor, Dolores B. Njoku. Sex bias in experimental immune-mediated, drug-induced liver injury in BAL B/C Mice. Suggested Roles for trigs, Estrogen, and IL6. *PLOS ONE,* 2013; 8(4):e61186 doi:10.1371.

15. Suzuki A., Abdelmalek M.F. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Long Engl).* 2009; 5(2):191-203.
16. Shimizu J., Rohno N., Tamak K., Shono M., Huang H.-W., He J.-H., Yao D.F. Famale hepatology; Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007, vol 13: 4295-4305
17. Codes L., Asselah T., Cazals-Hatem D., et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*, vol.56, no.3, pp.390-395, 2007.
18. Varas S. M., Jahn G. A. The expression of estrogen, prolactin and progesteron receptors in mammary gland and liver of female rats during pregnancy and early thyroid hormones. *Endocr Res*, 2005; v.31: 537-370.
19. Almog Y., Klein A., Adler R., Laub O., Tur-Kaspa R. Estrogen suppresses hepatitis B virus expression in male athymic mice transplanted with HB. *Antiviral Res*, 1992, 19: 285-293
20. Yao-Tsung Yeh, Chien-wei Chang, Ren-Jie Wei, Shen-Nien Wang. Progesterone and Related Compounds in Hepatocellular Carcinoma: Basic and Clinical Aspect. *Bio Med Research Intern*, 2013, vol. 2013, article ID 2900575, 9 pages.
21. Adlercreutz H., and Martin F. Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogen in man. *Journal of Steroid Biochemistry*, vol. 13, no. 2, pp. 231-244, 1980.
22. Wiebe J.P. Progesterone metabolites in breast cancer. *Endocrine-Related cancer*, vol.13, no. 3, pp. 717-738, 2006.
23. Ma W.L., Hsu C.L., Yeh C.C., et al. Hepatic androgen receptor suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through modulation of cell migration and anoikis. *Hepatology*, vol. 56, no. 1, pp. 176-185, 2012.
24. Nagasue N., Kohno H., Yamanoi A., Kimoto T., Chang Y.C., and Nakamura T. Progesterone receptor in hepatocellular carcinoma; correlation with androgen and estrogen receptors. *Cancer*, vol. 67, no. 10, pp.2501-2505, 1991.
25. Maio Di M., Daniele B., Pignata S., et al. Is human hepatocellular carcinoma a hormone-responsive tumor? *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 11, pp.1682-1689, 2008.
26. Carnevale R.P., Proietti C.J., Salatino M., et al. Progestin effects on breast cancer cell proliferation, proteases activation, and in vivo development of metastatic phenotype all depend on progesterone receptor capacity to activate cytoplasmic signaling pathways. *Molecular Endocrinology*, vol. 21, no. 6, pp. 1335-1358, 2007.
27. Karla M., Mayes J., Assefa S., Kaul A.K., and Kaul R. Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 39, pp. 5945-5961, 2008.
28. Peluso J.J. Progesterone signaling mediated through progesterone receptor membrane component-1 in ovarian cells with special emphasis on ovarian cancer. *Steroids*, vol. 76, no. 9, pp. 903-909, 2011.
29. Toyoda Y., Endo S., Tsuneyama K., et al. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. *Toxicological Sciences*, vol. 126, no. 1, pp. 16-27, 2012.

3.5 Hormonii sexuali masculini

Testosteronul

VHC are mai multe manifestări extrahepatice (termenul "boala HCV" a fost introdus pentru a sublinia aspectele sistemice). 74% dintre pațienții infectați cu VHC ar putea dezvolta în decursul bolii cel puțin una dintre manifestările extrahepatice precum afectarea pielii, ochilor, articulațiilor, sistemului imun și nervos, rinichilor și celulelor sexuale masculine [1].

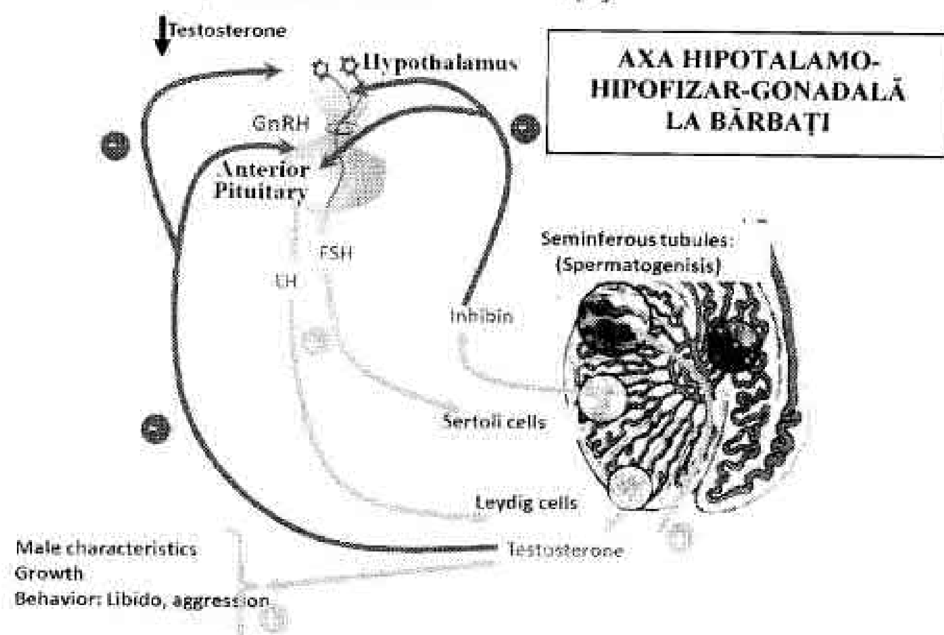


Figura 18. **Axa hipotalamo-hipofizar-gonadală la bărbați**

Conform datelor din literatura de specialitate infecția cronică cu VHC ar putea modifica parametrii seminali și hormonii de reproducere, cu influențarea fertilității masculine. Asocierea dintre bolile extrahepatice și infecția cu VHC nu a fost elucidată până în prezent.

OMS a stabilit rolul infecțiilor genitale în infertilitatea umană [2]. Infecții ale spermei sunt prezente și la bărbații asimptomatici, asociate adesea cu o calitate slabă a acesteia. Drept urmare, relevanța infecțiilor virale cronice ca un factor etiologic al infertilității masculine este subestimat [3]. În fruntea listei infecțiilor cronice virale ale spermei stau: virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și hepatitei C (VHC). Studiile recente au arătat că prezența VHB sau VHC în materialul seminal afectează parametrii spermei, în special motilitatea [4]. Infecția virală a materialului seminal a fost asociată cu o frecvență crescută a aneuploidiei spermei și fragmentarea ADN-ului.

Există o relaţie strânsă, anatomică şi funcţională, între sistemul neuroendocrin şi sistemul imun. Bărbaţii cu boli hepatice avansate dezvoltă un şir de simptome şi sindroame clinice şi biochimice cu semne de hipogonadism şi feminizare. Modificări hormonale asociate acestor tulburări sunt bine cunoscute: nivelul de testosteron în serul sanguin este puţin mai jos decât la subiecţii normali, mascând o scădere marcată a fracţiunii hormonului nonprotein-legat (biologic activ), datorită creşterii semnificative a nivelului globulinei cuplate cu hormonul sexual *(sex-hormone-binding globulin* – SHBG). SHBG leagă testosteronul cu o afinitate mare [6].

La concentraţii serice scăzute de androgeni, nivelul hormonilor LH şi FSH (gonadotropine) în plasmă este inadecvat scăzut. Mecanisme fiziologice reale, responsabile pentru aceste anomalii hormonale, sunt încă necunoscute. S-a raportat că infecţiile virale contribuie la infertilitatea masculină pe două căi: prin efectele toxice directe asupra celulelor reproductive şi/sau indirect, prin provocarea inflamaţiei locale sau prin intermediul reacţiilor imune umorale.

Testiculele secretă câţiva hormoni sexuali masculini, denumiţi integral androgeni (testosteron, dihidrotestosteron), dintre care testosteronul este cel mai abundent şi puternic, responsabil de efectele hormonale sexuale. Este produs de celulele interstiţiale Leydig, situate în interstiţiile dintre tubii seminiferi şi constituând 20% din masa testiculelor adultului [8]. Hormoni androgeni pot fi produşi şi în afara testiculelor. De exemplu, glanda suprarenală secretă cel puţin cinci androgeni, dar activitatea masculinizantă globală a acestora este foarte slabă.

În reglarea producţiei de testosteron participă doi hormoni gonadotropi: FSH şi GH. Celulele interstiţiale Leydig produc testosteron atunci când testiculele sunt stimulate de GH-ul hipofizar. Cantitatea de testosteron secretată variază direct proporţional cu cantitatea disponibilă de GH. Conversia spermatogoniilor în spermatocite în tubii seminiferi este stimulată de FSH din hipofiza anterioară. Procesul numit spermaţie rezultă din stimularea de către FSH a celulelor Sertoli, răspunzătoare de convertirea spermatidelor în spermatozoizi. FSH de unul singur nu poate finaliza formarea spermatozoizilor. Pentru ca acest proces să se desfăşoare complet celulele interstiţiale trebuie să secrete simultan testosteron care să finalizeze maturizarea spermatozoizilor. Cantitatea de testosteron în timpul vieţii pendulează. În copilărie, până la vârsta de 10-13 ani, acest hormon practic nu se produce. În debutul pubertăţii, producţia de testosteron creşte rapid şi persistă la bărbatul adult, scăzând la o treime din valoarea de vârf la vârsta de 80 ani. În timpul vieţii, testosteronul este responsabil de dezvoltarea şi menţinerea caracterelor sexuale primare şi secundare.

Secreţia de testosteron după pubertate face penisul, scrotul şi testiculele să se mărească de aproximativ opt ori până la vârsta de aproximativ 20 de ani [7].

Testosteronul determină, de asemenea, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare ale bărbatului: distribuţia părului pe corp de tip masculin, efectul asupra vocii, dezvoltării musculaturii, creşterii oaselor şi retenţiei de calciu, hematiilor, sistemului nervos central (caracter de tip masculin). În general, testosteronul stimulează mult producţia proteică, crescând specific proteinele organelor şi ţesuturilor-ţintă, răspunzătoare de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine.

Nivelul testosteronului în sindromul metabolic

În ultimile decenii au fost descoperite interrelaţiile directe dintre scăderea nivelului de testosteron la bărbaţi şi creşterea circumferinţei abdominale, obezitatea, obezitatea viscerală [8; 9; 10; 11] şi frecvenţa patologiei cardiovasculare [12; 13; 14].

La pacienţii de sex masculin cu o deficienţă a testosteronului mai frecvent s-au diagnosticat diabetul zaharat de tip 2, sindromul metabolic [Laaksonen D.E. et al. 2004], insulinorezistenţa [15; 16, 17; 18]. Există dovezi ştiinţifice de relaţii strânse dintre diminuarea nivelului testosteronului şi dezvoltarea ficatului gras nonalcoolic [19; 20].

La pacienţii de gen masculin, după administrarea testosteronului exogen pentru compensarea deficienţei lui endogene, se ameliorează evoluţia sindromului metabolic, regresează steatoza hepatică, se normalizează activitatea transaminazelor (ALT, AST), profilul lipidic, glucozic, diminuează insulinorezistenţa şi obezitatea 21; 21], scade riscul apariţiei patologiei cardiovasculare.

Disfuncţii fertile în hepatita cronică virală B

În infecţia HBV, virusul poate fi găsit nu numai în ficat şi sânge, dar şi în diferite secreţii (vaginal, conjuctival, seminal) şi în alte ţesuturi. HBV posedă abilitatea de trecere nu doar prin bariera hematotesticulară, dar pătrunde şi în celulele germinale masculine, fiind capabil să se integreze în genomul lor. Pentru detectarea HBV-ADN în spermă au fost elaborate un şir de metode. Qian et al. [23], în 2005, au utilizat cu succes real-time PCR cantitaiv pentru a investiga încărcătura virală în sperma pacienţilor infectaţi cu HBV, identificaţi la examinarea pentru reproducerea asistată. Cu ajutorul metodei de fluorescenţă *in situ*, Huang et al., în 2003 [24], a arătat că în HBV ADN-ul se poate integra în cromozomii spermei purtătorilor HBV, fiind transmis vertical. De asemenea au demonstrat că infecţia HBV poate avea efect mutagenic asupra cromozomilor spermei, generând instabilitate genomică cu apariţia defectelor ereditare [25].

O consecinţă a impactului VHB asupra parametrilor seminali este infertilitatea masculină prin afectarea spermatozoizilor. Lorusso [4] a constatat că concentraţia spermei, mobilitatea, morfologia şi viabilitatea spermatozoizilor se afectează semnificativ la pacienţii infectaţi cu VHB-seropozitivi. Alte studii au arătat

că la subiecții cu infecție cronică cu VHB sunt alterați parametrii spermei [5, 26], întrezărindu-se o corelație negativă cu încărcătura virală. Prin studii *in vitro*, Kang și colab. [27] a demonstrat că co-incubarea spermatozoizilor umani cu proteina S a virusului hepatitei B a indus o pierdere a membranelor mitocondriilor spermei, reducând astfel motilitatea spermatozoizilor. Prezența HBsAg provoacă stres oxidativ în celulele spermale până la stadiul de apoptoză, cu activarea caspazei și fragmentarea AND-ului. Aceste rezultate arată că la bărbații infectați cu VHB calitatea spermei este semnificativ afectată în comparație cu cei sănătoși [25].

Disfuncții fertile în hepatita cronică virală C

Disfuncții sexuale se înregistrează și la pacienții cu maladii cronice ale ficatului condiționate de infecția cu VHC. Într-un studiu, în care au fost antrenați 350 de bărbați cu hepatită cronică virală C, la un număr mare de participanți au fost depistate disfuncții erectile, tulburări de ejaculare și alte tulburări ale sferei sexuale.

Pentru a evalua prezența ARN-ul VHC în secretul seminal și spermatozoizi au fost efectuate foarte puține studii și acelea cu rezultate contradictorii. Debono și colab. [28] nu au detectat ARN-ul VHC în sperma bărbaților infectați cu o încărcătură virală înaltă, fie prin PCR sau prin ADN-ul ramificat, sau prin hibridizare *in situ*. Levy și colab. [29] au arătat că ARN-ul VHC poate fi găsit în materialul seminal când inhibitorii Taq au fost suprimați de diluții, explicând astfel rezultatele contradictorii ale studiilor anterioare. Alți autori au confirmat această constatare de detectare a ARN-ului VHC în spermă la o treime dintre bărbații viremici cu HCV [30]. S-a constatat că la o încărcare virală seminală joasă, capacitatea de transmitere a infecției nu trebuie subestimată [25]. Un efect negativ direct al VHC asupra spermatogenezei a fost postulat și de Durazzo și colab. [31] cu o îmbunătățire a calității materialului seminal în urma tratamentului antiviral.

În mai multe publicații, infecția cu VHC este legată cu modificarea parametrilor spermei, cum ar fi motilitatea redusă și anomaliile morfologice [31, 32, 4]. Levy și colab. [29] au demonstrat modificarea materialului seminal la 30% dintre pacienții infectații cu HCV, cu încărcătură virală înaltă înainte de tratament antiviral.

Hormonii androgeni în ciroza hepatică

În opinia majorității savanților [33, 34, 35], la 40% dintre bolnavii cu patologie hepatică, în special, cu ciroză hepatică, se dezvoltă hipogonadism secundar cu o scădere ulterioară a nivelului de testosteron, ceea ce duce la reducerea potenței sexuale, atrofie testiculară, dispariția distribuției părului pe corp de tip masculin. Aceste manifestări sunt prezente la pacienții cu BCDF Child Pugh stadiul B și C, și la cei cu ciroză hepatică, cu afectarea a circa 50-70% din pa-

cienți [35]. La 5% dintre pacienții cu ciroză hepatică este dereglată spermatogeneza, se dezvoltă fibroza peritubulară și, în consecință, scade calitatea vieții.

În ciroza hepatică, în special în caz de proces hepatic avansat, se modifică raportul estrogeni/androgeni în favoarea estrogenilor, fenomen condiționat de o ușoară creștere a estradiolului, dar și din contul scăderii nivelului testosteronului și dihidrotestosteronului [35].

La pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului, geneza disfuncțiilor sexuale se explică nu doar prin dereglarea metabolismului androgenilor, dar și prin alți factori: producerea crescută de globulină cuplată cu hormonii sexuali (SHBG), modificarea izoformelor acesteia și a capacității lor de cuplare cu hormonii sexuali, creșterea nivelului de prolactină. Estrogenii suprimă și funcția celulelor Leydig, cresc afinitatea receptorilor hepatici la estrogeni. Aceste efecte devin mai exprimate odată cu avansarea procesului hepatic.

Tratamentul de durată cu spironolactonă are ca efect scăderea concentrației de testosteron și creșterea nivelului de estradiol [34]. A fost demonstrată corelația directă dintre severitatea bolii hepatice și gradul disfuncției sexuale. Printre bărbații cu ciroză hepatică de etiologie virală B riscul dezvoltării adenocarcinomului hepatic crește de 7 ori. În opinia savanților acest fenomen se explică prin modificarea numărului și funcției receptorilor androgenici. Se consideră că particula virală B conține sectoare cu afinitate la receptorii androgenici ai hepatocitului, formând complexe cu funcție de trigger ale cascadei de mecanisme care declanșează modificări la nivelul țesutului hepatic până la dezvoltarea cancerului hepatic [25].

Ficatul și hormonii androgeni – probleme nerezolvate

Ficatul, datorită importanței majore în metabolismul estrogenilor și androgenilor în bolile cronice difuze ale acestuia, reprezintă *per se* un factor esențial de distribuire în axa hipotalamo-hipofizar-gonadală. Reieșind din metabolismul hormonal (hormonilor steroizi) alterat la nivel hepatic, precum și din sinteza anormală a proteinelor steroid-hormon-legate *(steroid-hormone-binding proteins)* cu fracțiuni schimbate au fost descoperite modificări de hormoni sexuali liberi. Așadar, patologia hepatică cronică de asemenea poate fi cauza disturbării la nivel hipotalamic pituitar și/sau la nivel testicular.

Concluzii:

Bolile cronice difuze ale ficatului provoacă manifestări extrahepatice, la nivelul organelor reproductive masculine, cu mecanisme directe și indirecte.

În bolile cronice difuze ale ficatului, în cirozele hepatice, în stadiile avansate, se dezvoltă hipogonadism secundar.

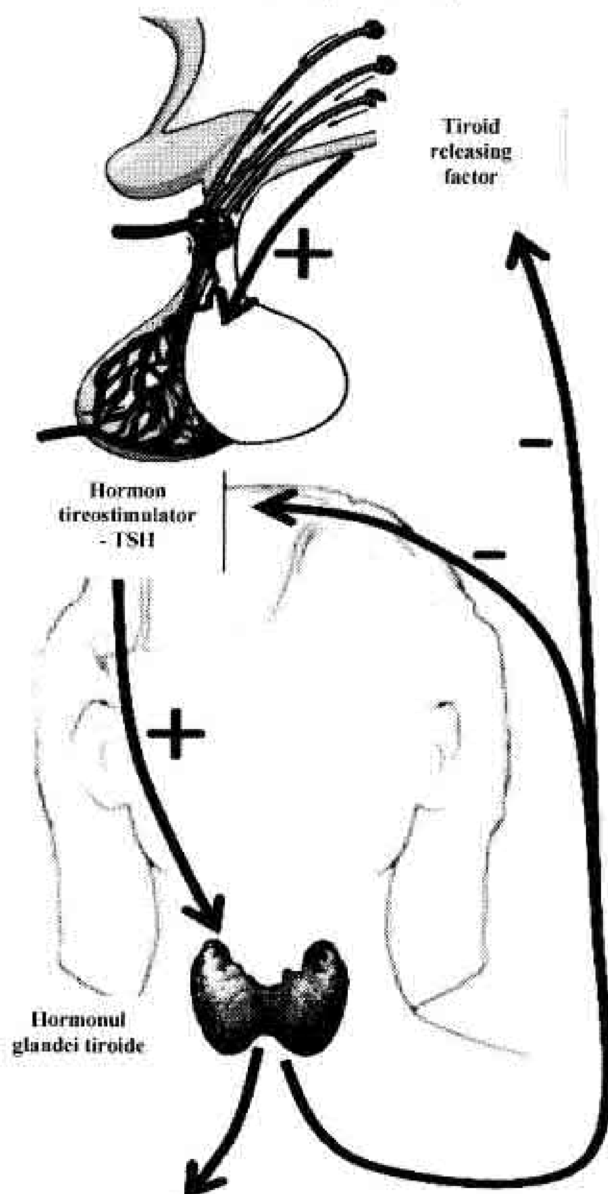
Infecția virală cu HBV, HCV se răsfrânge și asupra organelor reproductive masculine prin infectarea spermei, ceea ce induce infertilitatea bărbaților prin mai multe mecanisme fiziopatologice.

Bibliografie

1. Azab S., Sayed M., Raafat M., Mguib Saleh O. Male infertility and Chronic Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients: Is There Any Correlation?. Austral. *J. of Basic and Applied Sciences*, 2011: 5 (12): 2947-2951.
2. World Health Organization. Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis ofthe Infertile Couple. Cambridge University Press, Cambridge, New York, 1993.
3. La Vignera, S., Vicari, E., Condorelli, R.A., D'Agata, R., Calogero, A.E. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int. J. Androl.*, 2011; 34: e330–e347.
4. Lorusso, F., Palmisano, M., Chironna, M., Vacca, M., Masciandaro, P., Bassi, E., et al. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. Andrologia, 2010; 42: 121–126.
5. Moretti, E., Federico, M.G., Giannerini, V., Collodel, G. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. *Andrologia*, 2008; 40: 286–291.
6. Safarinejad M. R., Kolahi A. A., Iravani S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. *BJU International*, 2009, 105: 79-86.
7. Guyton A.C. Fiziologie sub redacția Cârmaciu. W. B. "Saunders" Editura Medicală Amaltea, București, 1997.
8. Seidell J.C., Bjorntorp P. Sjostrom L., Kvist H., Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*, 1990; 39: 897-901.
9. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24:485-491.
10. Svartberg J., von Muhlen D., Sundsfjord J., Jorde R. waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19: 657-663.
11. Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol* (Oxf), 2006; 65: 125-131.
12. Kapoor D., Malkin C.J, Channer K.S., Jones T.H. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* (Oxf), 2005; 63: 239-250.
13. Payer J., Baranova A. The influence of testosterone on cardiovascular disease in men. *Vnitr Lek*, 2010; 56: 702-708.
14. Langfort J., Jagsz S., Dobrzyn P., Brzezinska Z., Klapcinska B., Galbo H., Gorski J. Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipidm metabolism in the left ventricle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 399: 670-676
15. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J. Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistence: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabets Care*, 2004; 27:861-868.
16. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A., Valassi E., Yialamas M., Elahi D., Hayes F.J. Increasing insulin resistance is associated with a descrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 2636-2641.
17. Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A., Hardin M., Lee H., Eriksson K.F., Tripathy D., Yialamas M., Groop L., Elahi D., Hayes F.J. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial func'ion in men. *Diabets Care*, 2005; 28:1636-1642.

18. Zitmann M. Testosterone deficiency, insulin resistence and the metabolic syndrome. Nat *Rev Endocrinol*, 2009; 5: 673-681.
19. Völzke H., Aumann N., Krebs A., Nauck M., Steveling A., Lerch M.M., Rosskopf D., Wallaschofski H. Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *Int J Androl*, 2010; 33: 45-53.
20. Sunmi Kim, Hyuktal Kwon, Jn-Ho Park, Belong Cho, Donghee Kim., et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2012; 12(69):2-8.
21. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010; 118: 167-171.
22. Nicolaenco L., Jia Y., Wang C., Diaz-Arjonilla M., Yee J.K., French S. W. et al. Testosteron replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats. *Endocrinology*, 2004; feb: 155(2): 417-428.
23. Qian, W.P., Tan, Y.Q., Chen, Y., Peng, Y., Li, Z., Lu, G.X., et al., Rapid quantificationof semenhepatitisBvirus DNAby real-timepolymerase chain reaction. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 5385–5389
24. Huang, J.M., Huang, T.H., Qiu, H.Y., Fang, X.W., Zhuang, T.G., Liu, H.X., et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J. Gastroenterol.*, 2003; 9: 736–740
25. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L., et al. Spermviral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J.of Reprod. Immunology*, 2013; article in press, http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.03.004
26. Vicari, E., Arcoria, D., Di Mauro, C., Noto, R., Noto, Z., La Vignera, S.,. Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele. *Minerva Med.*, 2006; 97: 65–77
27. Kang, X., Xie, Q., Zhou, X., Li, F., Huang, J., Liu, D., et al.,. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. 2012; *PLOS ONE* 7, e33471.
28. Debono, E., Halfon, P., Bourliere, M., Gerolami-Santandrea, V., Gastaldi, M., Castellani, P., et al. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. *Liver*, 2000;20: 257–261.
29. Levy, R., Bourlet, T., Maertens, A., Salle, B., Lornage, J., Laurent, J.L., et al. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm. *Hum. Reprod.*, 2002; 17: 2650–2653
30. Bourlet, T., Levy, R., Maertens, A., Tardy, J.C., Grattard, F., Cordonier, H., et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J. Clin. Microbiol.*, 2002;40: 3252–3255.
31. Durazzo, M., Premoli, A., Di Bisceglie, C., Bertagna, A., Faga, E., Biroli, G., et al. Alterations of seminal and hormonal parameters: an extrahepatic manifestation of HCV infection? *World J. Gastroenterol*, 2006; 12: 3073–3076.
32. Hofny, E.R., Ali, M.E., Taha, E.A., Nafeh, H.M., Sayed, D.S., AbdelAzeem, H.G., et al. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. Fertil. *Steril.*, 2011; 95: 2557–2559.
33. Kraus M. R., Schafer A., Bentink T., Scheurlen M., Weissbrich B., et al., Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon – induced functional androgen deficiency or depression? *J. Endocrinol.*, 2005; 185:345-352.
34. Nguyen H. V., Mollison L., Taylor T. W., Chubb S.A.P., et al., Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon-α therapy. *Internal Medicine J*, 2006; 36 (6): 362-366.
35. Kharb S., Garg M.K., Puri P., Brar K.S., Pandit A., et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J. of Endocrinol. And Metabol.*, 2015, 19: 89-94.

3.6 Hormonii care reglează funcția glandei tiroide (tireotropina, triiodtironina, tiroxina)



Efectele sistemice

- **↑Rata metabolică**
- **↑Producerea căldurii**
- **↑Sinteza proteică**
- **↑Sensibilitatea la epinefrină**

Figura 19. **Axa hipotalamo-hipofizar-tiroidală**

Pentru menţinerea unei activităţi metabolice normale în organismul uman este necesară secreţia permanentă a unei cantităţi precise de hormoni tiroidieni. Rata secreţiei hormonilor tiroidieni este reglată prin mecanisme de feed-back specifice, antrenând hipotalamusul şi hipofiza anterioară. În reglarea sintezei şi secreţiei hormonilor tiroidieni un rol primordial aparţine hormonului tireotrop (TSH) [1]. Sinteza şi secreţia acestuia are loc în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, cu granulaţie bazofilă *(Fig. 19).*

Tireotropina (TSH) are masa moleculară 30 500, subunitatea β constând din 112 de aminoacizi. Ea controlează toate etapele de sinteză a hormonilor tiroidieni, inclusiv asocierea (cuplarea) iodului anorganic la tireoglobulină, sinteza tiroxinei (T_4) în T_3 (triiodtironină) din mono- şi diiodtirozină [2; 3; 4].

Secreţia TSH este reglată pe cale neuroumorală. Factorul neuroumoral hipotalamic cu rol trofic şi secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit tireoliberină (TRH – *thyreotrop releasing hormon*) [1]. TRH are un efect direct asupra celulelor glandulare ale hipofizei anterioare, manifestat prin creşterea eliberării de către acestea a hormonului tireostimulant (TSH). În reglarea secreţiei TSH participă şi nivelul hormonilor tiroidieni circulanţi în sângele periferic prin feed-back negativ şi pozitiv. Efectele TSH sunt consecinţele activării adenilat-ciclazei membranare şi formării de cAMP, ca mesager biochimic la nivel intracelular [7; 8].

Efectele specifice ale TSH asupra tiroidei sunt:

1. Creşterea proteolizei tireoglobulinei în foliculi, având ca rezultat eliberarea hormonului tiroidian în circulaţia sanguină şi scăderea lui în substanţa foliculară.
2. Amplificarea activităţii pompei de iod, care intensifică captarea iodului de către celulele glandulare, ceea ce provoacă creşterea raportului dintre concentraţia iodului intracelular şi extracelular de câteva ori.
3. Creşterea iodării tirozinei şi cuplarea iodtirozinelor pentru formarea hormonilor tiroidieni.
4. Creşterea dimensiunilor şi activităţii secretorii a celulelor tiroidiene.
5. Creşterea numărului celulelor tiroidiene [9].

Concomitent cu aceste efecte tiroidiene, TSH posedă şi acţiune extratiroidiană, exercitată asupra ţesutului adipos în vederea eliberării de acizi graşi liberi [10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17].

Secreţia TSH este reglată de numeroşi factori nespecifici, atât extra-, cât şi interoceptivi precum: variaţiile de temperatură (frigul), agresiunile nociceptive,

stările psihoemoționale, diverse etape ale vieții sexuale etc. [18]. Dopamina și substanțele dopaminergice (levodopa) diminuează efectele stimulatorii ale TSH asupra celulelor tireotrofe și scad secreția bazală de TSH la hipotiroidieni. Somatostatina inhibă atât eliberările bazale de TSH, cât și cele stimulate de TRF. Estrogenii potențează efectele stimulatorii ale TRF asupra secreției de TSH, împiedicând parțial efectul inhibitor al hormonilor tiroidieni, ceea ce ar explica efectul TRF asupra eliberării de TSH, care este mai puternic la femei decât la bărbați. Cortizolul exercită acțiune inhibitorie asupra secreției de TSH prin acțiune hipotalamică, efect care explică inhibiția secreției de TSH în timpul stresului. STH inhibă direct, și indirect, efectele stimulatorii ale TRF asupra celulelor tireotrofe adenohipofizare.

Concepțiile actuale admit că rolul TRF nu ar fi de stimulare a secreției de TSH prin descărcări în pulsuri, ci de a modula punctul de reglare la care intră în acțiune mecanismul de feed-back al hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni, la rândul lor, ar modula răspunsul celulelor tireotrofe hipofizare la TRF prin modificarea numărului receptorilor specifici de pe membranele plasmatice ale acestor celule [19; 20, 21; 22; 23]. Este foarte important controlul secreției TSH prin mecanismul feed-back negativ cu ansă lungă.

O importanță biologică redusă are mecanismul feed-back negativ scurt (confirmat experimental la animalele tiroidectomizate după administrare de TSH exogen cu aprecierea scăderii TRF).

Hormonii tiroidieni

Tiroida sintetizează și secretă doi hormoni iodați: tiroxina (T^4) și triiodtironina (T3), care practic au funcții similare, dar diferite în intensitatea și rapiditatea acțiunii lor: T3 este de 4 ori mai puternică decât T4, dar este prezentă în sânge în cantități mai mici și persistă în sânge un timp mai scurt decât tiroxina [25]. Pentru sinteza normală a hormonilor tiroidieni este necesară o ingestie anuală de 50 mg de iod.

Secreția diurnă de hormoni tiroidieni constituie 110 nmol pentru tiroxină (T_4) și 10 nmol pentru triiodtironină [24].

T_4 are afinitate pentru receptorii nucleari de 10 ori mai joasă comparativ cu T_3 pentru transformarea în triiodtironină biologic activă. Deiodinaza de tip 1 se depistează, preponderent, în ficat, rinichi și acoperă circa 30-40% din producția extratiroidă de T_3 (12 nmol). Deiodinaza de tip 2, descoperită în hipofiză, sistemul nervos central, mușchi scheletici furnizează 60-70% din producția extratiroidă de T_3 (30 nmol) [5; 4]. Acest ferment are funcții similare cu sistemul D_1, dar reglarea și

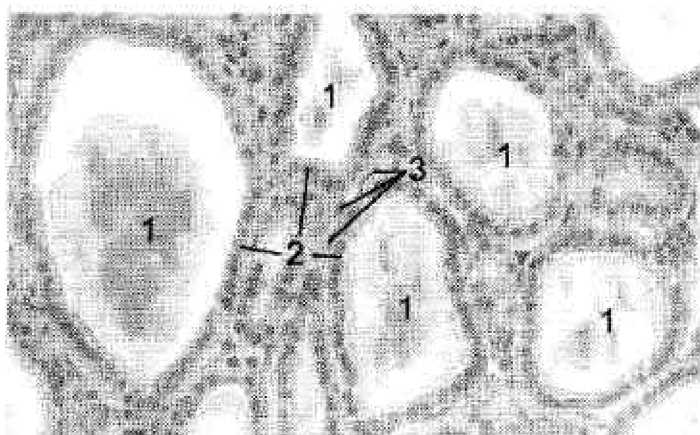
sensibilitatea față de propiltiouracil este diferită [6]. Ambele sisteme fermentative (D_1, D_2) pot inactiva T_4 și T_3. Rol primordial au fermenții de tip 3 care în piele, sistemul nervos central, placentă, catalizează transformarea T_4 în T_3 (reversibil) și T_3 în T_2 (metabolizați neactivi rev.), de asemenea transversia T_3 rev în T_2 rev.

Sinteza hormonilor tiroidieni se realizează pe etape:

I. *Iodocaptarea sau pompa de iod cu participarea ATP*

Transportul activ al iodului (I) din sânge în tiroidă introduce *(Fig. 20)* iodul în celulele foliculare împotriva gradientului electric. Iodul pompat activ se acumulează la baza celulei și apoi difuzează de-a lungul gradientului electric negativ spre polul apical al celulei pentru a fi încorporat în proteine sau pentru a se reîntoarce în lichidele extracelulare. Concomitent cu participarea la procesul de transport și captare a iodului, celulele tiroidiene sintetizează la nivelul reticulului endoplasmatic și secretă în interiorul foliculului tireoglobulina și enzimele necesare biosintezei de hormoni tiroidieni [26].

II. *Sinteza și secreția tireoglobulinei de către celulele tiroidiene*



1 - folicule,
2 - folicule,
3 - celule endoteliale.
Sursa: "Thyroid-histology" by Uwe Gille

Figura 20. **Histologia glandei tiroide**

Tireoglobulina, principalul constituent al coloidului folicular, este o glicoproteină cu greutate foliculară mare (≈660000 daltoni). Fiecare macromoleculă de tireoglobulină conține 25 de molecule de tirozină, substratul sintezei hormonilor tiroidieni. Organificarea iodului anorganic pompat în celulele foliculare constă în oxidarea rapidă ($I \rightarrow I^0$) sub acțiunea tiroiodperoxidazei în prezența H_2O_2 din reziduurile tirozinice ale tireoglobulinei. Hormonii tiroidieni se formează în interiorul moleculei de tireoglobulină. Sediul organificării iodului este membrana plasmatică apicală la nivelul interferenței celulă tiroidiană-coloid, aici fiind localizată și tiroidperoxidaza [27; 20].

III. *Iodarea tirozinei și sinteza hormonilor tiroidieni*

Iodul oxidat se leagă direct cu reziduurile aminoacidului tirozină ale tireoglobulinei sub acțiunea iodinazei, devenind organic. Inițial se formează monoiodtirozina, apoi diiodtirozina. Din cuplarea a două molecule de diiodtirozină, însoțită de pierderea aminoacidului alanina, rezultă tetraiodtironina (T4) sau tiroxina. Prin condensarea unei molecule de monoiodtirozină cu o moleculă de diiodtirozină se formează triiodtironina (T3). În normă tiroida umană conține 23% de monoiodtirozină, 33% de diiodtirozină, 35% de T4 și 7% de T3. Un alt compus iodurat, prezent în cantități minime (sub 14%) în coloidul tiroidian, este revers-triiodtironina (rT3), ca formă inactivă de rezervă a T3 [1]. Acest proces de conversie a T4 în T3 necesită deiodinare cu participarea fermenților, care creează sistemul iodtironin-seleno-deiodinazic specific (tip 1 – D1, tip 2 – D2, tip 3 – D3). Acești fermenți sunt responsabili de trasformarea T_4 în T_3 activ, inactivarea T_4 din contul conversiei în T_3r (reversibilă) și transformarea T_3r în T_3 și T_2. Procesul de conversiei T_4 în T_3 în țesuturi extratiroidiene se realizează printr-un pul rapid echilibrat cu participarea sistemului fermentativ D_1b și cu un pul lent echilibrat cu ajutorul fermentului deiodinazic de tip D_2 [24; 4].

IV. *Stocarea tireoglobulinei*

După terminarea sintezei hormonilor tiroidieni, fiecare moleculă de tireoglobulină conține de la una până la trei molecule de T4. La fiecare moleculă de T3 depistăm, în medie, zece molecule de T4. În această formă, hormonii tiroidieni sunt stocați în foliculi pentru mai multe luni (2-3 luni). După necesitățile organismului uman, hormonii tiroidieni sunt clivați de molecula de tireoglobulină și apoi se eliberează în sângele periferic ca hormoni liberi cu ajutorul enzimelor lizozomale și a proteazelor din substanța coloidă a celulelor foliculare.

Eliberarea T4 și T3 din structura complexă a tireoglobulinei se realizează după preluarea acesteia prin pinocitoză de către celulele foliculare. Ulterior se produce proteoliza cu ajutorul unor proteinaze lizozomale, în vederea lansării lor în circulație. În timpul digestiei moleculare, din tireoglobulină se eliberează cantități suficiente de mono- și diiodtirozină care sunt deiodate, permițând iodului rezultat să reintre în ciclul proceselor de biosinteză a hormonilor tiroidieni. O cantitate mică din tiroxina circulantă este, de asemenea, deiodată, transformându-se în T3. În ser se găsesc 3 proteine transportatoare de hormoni tiroidieni [26; 28; 29]:

1. Globulina, care leagă hormonii tiroidieni (TBG – *Thyroid hormone Binding Globuline*), este o glicoproteină monomerică, prezentă în ser în cantități foarte reduse (1-2 mg/dl), timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) 5 zile.

Fiecare moleculă conține un singur situs de legare pentru T4 sau T3. Afinitatea mai mare de legare TBG o posedă pentru T4 (T4>T3). TBG transportă 70% din fracțiunea hormonală legată.
2. Prealbumina, care leagă T4 (TBPA – *hydroxine binding prealbumine*), este prezentă în ser în concentrație de 25 mg/dl și are $T_{1/2}$ de 2 zile. Această proteină transportă numai T4, pentru care posedă o afinitate mai redusă decât TGB;
3. Albumina are afinitate redusă pentru hormonii tiroidieni. Ea transportă aproximativ 10% din T4 și 30% din T3 și se găsește în ser în cantități mari – 3500 mg/dl [24].

Hormonii tiroidieni liberi pătrund activ în celulele-țintă, unde se leagă reversibil de receptorii specifici din citozol, nucleu, mitocondrii și membranele celulare, fapt care explică multitudinea efectelor hormonale. Efectul general al hormonilor tiroidieni este de a determina la nivelul nucleului transcripția masivă a unui număr mare de gene. Receptorii hormonilor tiroidieni sunt atașați de lanțurile ADN-ul sau se află în imediata lor vecinătate. După legare de hormonul tiroidian și activarea acestor lanțuri se inițiază procesul de transcripție cu formarea unui număr mare de ARN-mesager de diferite tipuri. Ulterior are loc sinteza în ribozomi a circa o sută de tipuri noi de proteine. Practic, în toate celulele organismului, crește numărul enzimelor, proteinelor structurale, de transport și al altor substanțe, ceea ce duce la activarea funcțională a tuturor sistemelor [25; 26].

Sub acțiunea tiroxinei crește numărul și activitatea mitocondriilor și ca urmare crește și rata de formare a adenozintrifosfatului (ATP) pentru a asigura energia necesară funcțiilor celulare. Hormonii tiroidieni exercită efecte și la nivelul membranei plasmatice, stimulând puternic activitatea Na^+-K^+-azei, enzimă implicată în transportul transmembranar al Na^+ și K^+.

Efectele hormonilor tiroidieni

Metabolismul glucidic. Efectele hormonilor tiroidieni asupra metabolismului glucidic se rezumă la *(Fig. 21)*: stimularea captării rapide a glucozei de către celule, intensificarea glicolizei, gluconeogenezei, creșterea ratei de absorbție a glucozei din tractul gastrointestinal, intensificarea secreției insulinei și un șir de efecte secundare [30; 31; 32; 33].

Hormonii tiroidieni, la nivelul diferitor organe și țesuturi, sunt agoniștii și antagoniștii insulinei, reglând nivelul ei în sânge, producția glucozei în ficat și utilizarea de către țesuturile periferice (adipos și mușchi) [34; 35; 36]. Acțiunile hormonilor tiroidieni pot fi directe – transcripția genelor în ficat, și indirecte –

asupra sistemului nervos simpatic. În aşa mod se accelerează excreţia glucozei din ficat [37; 38; 31]. Există relaţii strânse dintre funcţia tiroidei, sensibilitatea la insulină, metabolismul oxidativ glucozic şi diabetul zaharat [39; 40; 41].

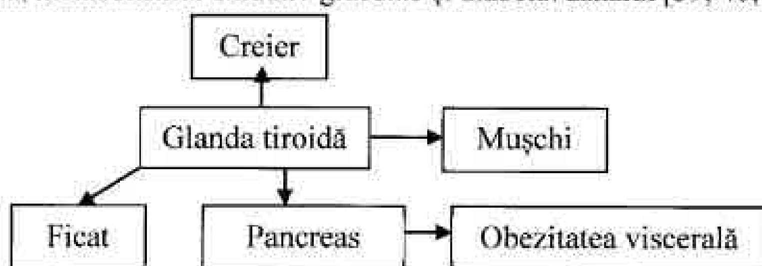


Figura 21. **Organe şi ţesuturi în care hormonii tiroidieni influenţează metabolismul glucozei**

Metabolismul lipidic de asemenea este intensificat de hormonii tiroidieni. Sunt mobilizate lipidele din rezervele de grăsimi, ceea ce duce la creşterea concentraţiei acizilor graşi liberi din plasmă. Hormonii tiroidieni accelerează şi oxidarea acizilor graşi liberi în celule, concomitent scade nivelul colesterolului, fosfolipidelor şi trigliceridelor în sânge [42; 34; 43; 36; 33].

Metabolismul proteic este influenţat de hormonii tiroidieni atât în sensul intensificării proceselor catabolice de degradare şi consum, cât şi a celor anabolice de sinteză, creştere şi dezvoltare [44].

Hormonii glandei tiroide posedă şi alte efecte asupra diferitor organe şi sisteme. La nivelul sistemului nervos central sub acţiunea lor creşte viteza proceselor cerebrale, dar adesea se produce şi dislocaţia lor (se poate deregla somnul). Creşterea marcată a producţiei de hormoni tiroidieni este frecvent urmată de o scădere a greutăţii corporale, muşchii devin slabi, catabolismul proteinelor contribuind la apariţia fatigabilităţii. Sub influenţa hormonilor tiroidieni creşte fluxul sanguin tisular, frecvenţa cardiacă, rata de secreţie a sucurilor digestive, se intensifică motilitatea tractului gastrointestinal, se accelerează respiraţia.

Între hormonii tiroidieni şi glucocorticoizi există legături reciproce la nivelul SNC şi a ficatului. Interrelaţia hormonilor tiroidieni şi a insulinei este importantă, deoarece hormonii tiroidieni sunt necesari pentru realizarea acţiunii antiproteolitice a insulinei, iar scăderea de către insulină a proteolizei are loc în formele subclinice ale stărilor cu hipo- şi hipertiroidie.

Hormonii tiroidieni şi ficatul

Hormonii tiroidieni sunt modulatorii majorităţii proceselor metabolice din organism, inclusiv ale celor ce se produc la nivelul ficatului – sediul metabolizării

hormonilor tiroidieni. Unimomentan el extrage din ser 5-10% din T4 circulant [45], o cantitate importantă fiind eliberată în țesutul hepatic. Concentrația intracelulară în hepatocite a T4 liber este mai mare decât în ser și acest proces necesită energie [26].

A fost identificat un mecanism stereospecific de transport care asigură traversarea de către T4 și T3 a membranei hepatocitului. Ficatul sintetizează un număr mare de proteine, care leagă >99% de hormoni tiroidieni, asigurând un echilibru adecvat între hormonii activi liberi și cei cuplați cu proteinele [24]. Cercetările din ultimii ani au demonstrat că hormonii tiroidieni stimulează proliferarea celulelor hepatice datorită prezenței receptorilor nucleari specifici β-agoniști GC-1 (TR β GC-1) [29].

Concentrația hormonilor tiroidieni este diferită în diferite organe și țesuturi, și depinde mult de transportul și activitatea deiodinazelor [4].

Hormonii tiroidieni pot restabili permeabilitatea mitocondriilor hepatice prin intensificarea proceselor reparative [46; 47]. La nivelul ficatului, sub influența hormonilor tiroidieni, se activează gena fibronectinei, astfel intervenindu-se în metabolismul țesutului conjunctiv [48]. Experimental s-a dovedit că hipertireoza induce apoptoza în hepatocite [49]. Au fost identificate peste 100 de gene hepatice cu rol în metabolismul colesterolului cu participarea TR β T3.

Datorită participării în procesele de peroxidare lipidică și antioxidative, ficatul este implicat în formarea și eliminarea metaboliților specifici ai hormonilor tiroidieni (izomerii rT3, T2, T1) [50]. Acești hormoni activează la nivelul ficatului diverse sisteme enzimatice: lizozomale, microzomale, căile NADH și alfa-glicerofosfatul [51]. De asemenea, hormonii tiroidieni sunt modulatori ai expresiei tubulinei în ficat, inclusiv a β-subunităților [28].

Statutul tiroidian în țesuturi este strâns legat nu numai de secreția tiroxinei, ci și de nivelul metabolismului hormonilor tiroidieni, transportarea T3 la receptorii specifici, repartizarea și funcționarea lor. În toate aceste procese rolul central aparține ficatului [24].

Din cele expuse deducem că există interrelații reciproce dintre activitatea funcțională a ficatului și a glandei tiroide.

În majoritatea maladiilor cronice există dereglări în metabolismul hormonilor tiroidieni care duc la dezvoltarea sindromului de eutiroidie seacă – „sick euthyroid syndrome". Această stare patologică se caracterizează prin nivelul normal de T4 total, concentrație normală sau majorată de T4 liber, scăderea conținutului de T3 total și T3 liber, creșterea nivelului T3 reversibil. Modificările depistate reflectă diminuarea activității deiodinazei D1 și creșterea activității D3, schimbările în

concentrația proteinelor care cuplează hormonii tiroidieni, acizilor liberi (înlătură hormonii tiroidieni din complex – hormonul-prolactina) [4]. În diferite maladii există și acțiunea nontiroidiană modulantă la axa hipotalamo-hipofizar-tiroidală (de exemplu, cortizolul inhibă secreția tireotropinei) [52]. Există opinii că sindromul de euteroidie seacă are un rol benign în supraviețuirea pacienților. Organismul bolnav se adaptează la patologia cronică grație diminuării metabolismului bazal în celule, însoțit de scăderea necesităților energetice [24].

În decursul patologiei hepatice deseori, pe lângă sindromul de euteroidie seacă, apar și dereglări specifice pentru fiecare boala hepatică. Într-un studiu prospectiv, efectuat pe 118 pacienți cu ciroza hepatică, la 17% s-a înregistrat creșterea volumului glandei tiroide [53]. Frecvent a fost diagnosticată diminuarea nivelului de T3 total, T3 liber [54] și majorarea nivelului de T3 reversibil [55]. Autorii studiului consideră că aceste modificări sunt similare cu sindromul de euteroidie seacă și sunt cauzate de reducerea deiodinazei D1, ceea ce duce la diminuarea conversiei T4 în T3. Concomitent, la acești pacienți crește conversia T_4 total în T_3 rev., crește raportul T3 rev/T3 sub acțiunea D3. Raportul T3/T3rev este în corelație negativă cu severitatea cirozelor nonalcoolice [56]. La pacienții cu hepatite acute (forme ușoare sau de gravitate medie) au fost depistate niveluri majorate de T4 total și normale de T3 liber. Acest fapt poate fi explicat prin sinteza accelerată în ficatul afectat a globulinelor tiroid-ligande. La bolnavii cu forme grave de hepatite au fost înregistrate niveluri scăzute de T4 total ca urmare a reducerii sintezei globulinelor tiroid-ligande în celula hepatică distrusă [57]. Ratio T3 liber T4 are o corelație negativă cu severitatea bolii și poate fi folosită ca marker pentru prognosticul maladiei.

Unii autori au constatat o micșorare a nivelului tiroxinei și a triiodtironinei (hepatită și ciroză virală) cu creșterea concomitentă a nivelului de T3 reversibilă [58]. Acest fapt a fost explicat prin afectarea proceselor de deiodare în ficat a T4 în T3 sau prin micșorarea sintezei proteinelor transportatoare a hormonilor tiroidieni în hepatocite. În opinia autorilor, în sânge există un factor care inhibă legarea T4 cu proteinele.

Într-un șir de cercetări s-a evidențiat o creștere a concentrației T3 și T4 în hepatitele cronice și în cirozele hepatice din cauza dereglării clearance-ului T3 și T4 din hepatocitele modificate sau ca rezultat al degradării sintezei și structurii proteinelor transportatoare [59]. Concentrația mărită de T3 poate inhiba sinteza proteinelor membranare, biosinteza fosfolipidelor nucleului hepatocitar, crește degradarea peptidelor specifice sau anulează expresia genei responsabile de

destabilizarea membranei celulare cu progresia procesului patologic în ficat. Au fost stabilite corelații directe dintre activitatea procesului hepatic și creșterea concentrației T4 în condițiile scăderii concomitente a nivelului de T3 [60]. La pacienții cu hepatite cronice, ciroze hepatice și steatoză hepatică, comparativ cu persoanele sănătoase, s-a determinat creșterea semnificativă a nivelului hormonilor T3 și T4 a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză [61]. Există păreri că concentrația crescută a T3 și T4 favorizează schimbări morfologice în parenchimul hepatic, influențând procesele oxidative cu utilizarea energiei și destabilizând membrana hepatocitară [62]. La pacienții cu hepatită autoimună sau cu overlap sindroame (hepatită cronică autoimună asociată cu ciroză biliară primitivă), colangită sclerozantă primitivă crește prevalența tiroiditei autoimune [63] sau hipotiroidiei [64; 65]. În hepatitele cronice nonautoimune, fără boala glandei tiroide, au fost stabilite următoarele modificări: majorarea nivelului T4 total, T3 total, globulinei tiroid-ligande, nivelurile TSH, T4 liber fiind în limitele normei. Clinic la pacienți a fost diagnosticată eutiroidia [64].

După introducerea terapiei antivirale cu interferon în tratamentul hepatitei cronice virale C (1980), suplimentată ulterior cu ribavirină (1990), au fost cercetate dereglările funcției glandei tiroide la acești pacienți. Studierea loturilor mari de bolnavi infectați cu VHC a arătat că în timpul tratamentului cu IFNα, la 40-71% apar anticorpi antitiroidieni [66], iar la 15-19% se depistează patologia glandei tiroide. Dezvoltarea acestor efecte secundare este posibilă chiar și la persoanele cu răspuns adecvat la tratamentul antiviral [67].

Cele expuse sugerează necesitatea studierii hormonilor tiroidieni la persoanele cu patologie hepatică, în special la pacienții cu hepatite cronice virale B și C, atât în perioada de până la aplicarea terapiei antivirale, dar și pe durata acestui tratament, pentru a efectua corecția necesară a funcției glandei tiroide.

Bibliografie

1. Haulică I. Fiziologia umană. București.Editura Medicală. 2007 278 p.
2. Ribeiro R. C., Kushner P. J., Baxter J. D. The nuclear hormone receptor gene superfamily. *Ann Rev Med,* 1995; 46: 443–53.
3. Hennemann G., Docter R., Friesema E. C., de Jong M., Krenning E. P., Visser T. J. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev,* 2001; 22: 451–76.
4. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berrz M.J., Larsen P.R. Biochemistry cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selendeiodinases. *Endocrine Rev,* 2002; 23: 38-89.
5. Leonard D. M., Stachelek S. J., Safran M., Farwell A. P., Kowalik T. F., Leonard J. L. Cloning, expression, and functional characterization of the substrate binding subunit of rat type II iodothyronine 5'-deiodinase. *J Biol Chem,* 2000; 275: 25194–201.

6. Sanders J.P., Van Der G S., Kaptein E., Darras V. M., Kuhn E. R., Leonard J. L., Visser T. J. Characterization of a propylthiouracil-insensitive type I iodothyronine deiodinase. *Endocrinology*, 1997; 138: 5153–60.
7. Garduno-Garcia Jde J., Alvirde-Garcia U., Lopez-Carrasco G., et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*, 2010; 163(2): 273-8.
8. Liu C., Scherbaum W. A., Schott M., Schinner S. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, 2011; 43(6): 417-21.
9. Guyton A.C. Fiziologie sub redacţia Cârmaciu. W. B. "Saunders" Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, 1997.
10. De Groot L. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit care Clin*, 2006; vol.22: 57-86.
11. Laycock M. A., Pascuzzi R. M. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol*, 1991; 11: 288-94.
12. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T. I., Vatten L. J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(3):841-5.
13. Thobe N., Pilger P., Jones M. P. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature. *Postgrad Med J*, 2000; 76: 424-6.
14. Mueller A., Schofl C., Dittrich R., et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistace independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome *Human Reproduction*, 2009; 24: 2924-2930.
15. Ness G. C., Lopez D. Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone. *Arch Biochem Biophys*, 1995; 323: 404–8.
16. Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A. M., et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin J Endocrinol* (Oxf), 2010; 72(5): 696-701.
17. Ramasamy V., Kadiyala R., Fayyaz F., et al. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 2011; 17(1): 26-32.
18. Hassi J., Sikkila K., Ruokonen A., Leppaluoto J. The pituitary-thyroid axis in healthy men living under subarctic climatological conditions. *J Endocrinol*, 2001; 169: 195–203.
19. Evans R. M. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 1988; 240: 889–95.
20. Apriletti J. W., Ribeiro R. C., Wagner R. L., Feng W., Webb P., Kushner P. J., West B. L., Nilsson S., Scanlan T. S., Fletterick R. J., Baxter J. D. Molecular and structural biology of thyroid hormone receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1998; 25: S2–11. Medline
21. Lazar M. A. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev*, 1993; 14: 184–93.
22. Williams G. R. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. *Mol Cell Biol*, 2000; 20: 8329–42.
23. Baxter J. D., Dillmann W. H., West B. L., Huber R., Furlow J. D., Fletterick R.J., Webb P., Apriletti J. W., Scanlan T. S. Selective modulation of thyroid hormone receptor action. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2001; 76: 31–42.
24. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Quart J Med*, 2002; 95(9): 559-569.
25. Greg K. Peripheral metabolism of thyroid hormones: A Review. *Altern Med Rev*, 2000; 5(4): 306-333.
26. Henemmann G., Docter R., Friesema E. L de Jond, Krenning M., Visser E.P. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endorin Rev*, 2001; 200; 22: 451-76.

27. Barettino D., Vivanco Ruiz M. M., Stunnenberg H. G. Characterization of the ligand-dependent transactivation domain of thyroid hormone receptor. *EMBO J*, 1994; 13: 3039–49.
28. Valljo C.G., Seguido A.M., Testillano P.S., Risueno M.-C. Thyroid hormone regulates tubulin expression in mammalian liver. Effects of deleting thyroid hormone receptor-α or β. *Am J Physiol Endorin Metab*, 2005; 289: E87-94.
29. Columbano A., Pibiri M., Deidd M., Cossu C., Thomas S. et al. The thyroid hormone receptor-β agonist GC-1 Induces cell proliferation in rat liver and pancreas. *Endocrinology*, 2006; 147(7): 3211-3218.
30. McCulloch A. J., Johnston D. G., Baylis P. H., et al. Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenes is from glycerol in man. *Clin Endocrinol* (Oxf), 1983;19(1): 67-76.
31. Chidakel A., Mentuccia D., Celi F. S., Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis.*Thyroid*, 2005; 15: 899-903.
32. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V.,et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 2413-2415.
33. Brenta G. Diabetes and thyroid disorders. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2010; 10(4): 172-177.
34. Viguerie N., Millet L., Avizou S., et al. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endorinol Metab*, 2002; 87: 630-4.
35. Clement K., Viguerie N., Diehn M., et al. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Res*, 2002; 12: 281-91.
36. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endorinol Metab*, 2006; 91: 4930- 4937.
37. Duntas L. H., Orgiazzi J., Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* (Oxt). 2011 Feb 24, DOI 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.
38. Klieverik L.P., Janssen S.F., van Riel A., et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 5966-5971.
39. Kadiyala R., Pete R., Okosieme O. E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*, 2010; 64(8): 1130-9.
40. Potenza M., Via M.A., Yanagisawa R.T. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract*, 2009; 15(3): 254-62.
41. Rezzonico J.N., Rezzonico m., Pusiol E., et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009; 7(4): 375-80.
42. Randin J., Scarriga B., Jequier F., Felber J. Studies of glucose and lipid metabolism and continues indirect calorimetry in Graves' disease: effect of an oral glucose load. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61: 1165-1171.
43. Heemstra K. A., Smit J.W., Eustatia-Rutten C. F., et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clinical Endocrinol* (Oxf), 2006; 65: 737 -744.
44. Vudu Lorina. Dereglările metabolismului aminoacizilor mediatori la pacienţii cu hipotiroidie. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii.* Nr2 (322) 2014. p : 15-19.
45. Mendel C. M., Cavalieri R. R., Weisiger R. A. Uptake of thyroxine by the perfused rat liver: implications for the free hormone hypothesis. *Am J Physiol*, 1988; 255: E110–19.
46. Moro L., Marra E., Capuano F., Greco M. Thyroid hormone treatment of hypothyroid rats restores the regenerative capacity and the mitochondrial membrane permeability properties of the liver after partial hepatectomy. *Endocrinology*, 2004; 145(11): 5121-5128.
47. Raza M., Mohammed H., Rosemary T., Humphrey H. Exogenous thyroid hormone induces liver enlargement, whilst maintaining regenerative potential A Study Relevant to Donor Preconditioning. *Amer J of Transplantation*, 2005; 5(8): 1801-1807(7).

48. Murata Y., Seo H., Sekiguchi K., Imai T., Lee J., Matsui N. Specific induction of fibronectin gene in rat liver by thyroid hormone. *Molecular Endocrinology*. 1990; 4(5): 693-699.
49. Kumar A., Sinha S., Tiwan M., Singh R., Roji T., et al. Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor –mediated pathways. *Hepatology*, 2007; 46, issue 5: 888-898.
50. Kadenbach B. Intrinsic and extrinsic uncoupling of oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*, 2003; 1604: 77-94.
51. Ohnhaaus E.E., Stude H. A link between liver microsomal enzyme activity and thyroid hormone metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol*, 1983; 15(1): 71-76.
52. Camacho P. M., Dwarkanathan A. A. Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgrad Med*, 1999; 105: 215–19.
53. Bianchi G. P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., Vecchi F., Iervese T., Bonazzi C., Pisi E. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver*, 1991; 11: 71–7.
54. L'age M., Meinhold H., Wenzel K. W., Schleusener H. Relations between serum levels of TSH, TBG, T4, T3, rT3 and various histologically classified chronic liver diseases. *J Endocrinol Invest*, 1980; 3: 379–83.
55. Faber J., Thomsen H. F., Lumholtz I. B., Kirkegaard C., Siersbaek-Nielsen K., Friis T. Kinetic studies of thyroxine, 3,5,3′-triiodothyronine, 3,3,5′-triiodothyronine, 3′,5′-diiodothyronine, 3,3′-diiodothyronine, and 3′-monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 53: 978–84.
56. Guven K., Kelestimur F., Yucesoy M. Thyroid function tests in non-alcoholic cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. Eur J Med, 1993; 2:83–5.
57. Kano T., Kojima T., Takahashi T., Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn*, 1987; 22: 344–53.
58. Al-Shargabi M.A.S. Hepatita cronică C şi funcţia glandei tiroide. Autoreferat. Chişinău, 2004, 21 pag.
59. Конечарова А. А., Крапивина С. В., Казаченко М. Г. Сопутствующая патология у больных с хроническим гепатитом. Статьи и тезисы международной конференции «Современные проблемы инф. патологии человека», Минск, 1998, с. 337-342.
60. Tran A., Benzaken S., Braun H.B. Anti Gor and anti-thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Clinical Immunology et Immunopathology*, 1995, nov.77(2): 127-30.
61. Lupaşco Iu. Hepatita cronică virală C şi starea funcţională a glandei tiroide. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale.* Chişinău. 2011, nr.3(31), p. 234-237. ISSN 1857-0011.
62. Оскаренко А. Н., Ключачева А.А., Данилова Л. И., Романский А.А. Состояние тиреоидного статуса у больных хроническим гепатитом С. В кн. Вирусные гепатиты С, парантеральный механизм передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001, стр. 206-209.
63. Elta G. H., Sepersky R. A., Goldberg M. J., Connors C. M., Miller K. B., Kaplan M. M. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 1983; 28: 971–5.
64. Borzio M., Caldara R., Borzio F., Piepoli V., Rampini P., Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. Gut, 1983; 24: 631–6.
65. Saarinen S., Olerup O., Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 3195–9.
66. Friedich-Rust M. Theobald J., Zeuzem S., Bojunga J. Thyroid functions and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribaverin in patients with chronic hepatitis C. *J of viral hepatitis*, 2009; 16: 168-177.
67. Mandac J.C., Chaundry S., Sherman K.E., Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis, toward a new classification. *Hepatology*, 2006; 43:661-672.

3.7 Hormonii pancreasului endocrin şi insulinorezistenţa

Insulina – aspecte generale

Insulina prezintă un polipeptid cu greutatea moleculară 5734, constituit din 51 de aminoacizi, grupaţi în două lanţuri polipeptide A şi B, legate între ele prin două punţi disulfidice (-S-S-). Este situată în reticulul endoplasmatic al celulelor β sub forma unei molecule precursoare, numită preproinsulină, din care rezultă proinsulina sub influenţa unei proteaze celulare specifice de tip tripsinic sau kalicreinic [1]. Transformarea proinsulinei în insulină se realizează prin mijlocirea formelor intermediare de proinsulină – intermediat 1 (decuplarea a 2 aminoacizi de la lanţul A) şi intermediat 2 (decuplarea a 2 aminoacizi de la lanţul B şi peptidul-C). Transformarea finală a proinsulinei în insulină şi peptidul-C are loc cu participarea carboxipeptidazei H. Durata acestui proces în organismul adultului sănătos este de 1-2 zile. Granulele secretorii ale celulelor β conţin proinsulină, intermediat 1 şi 2, insulină şi peptidul-C, care posedă diferită activitate biologică [2].

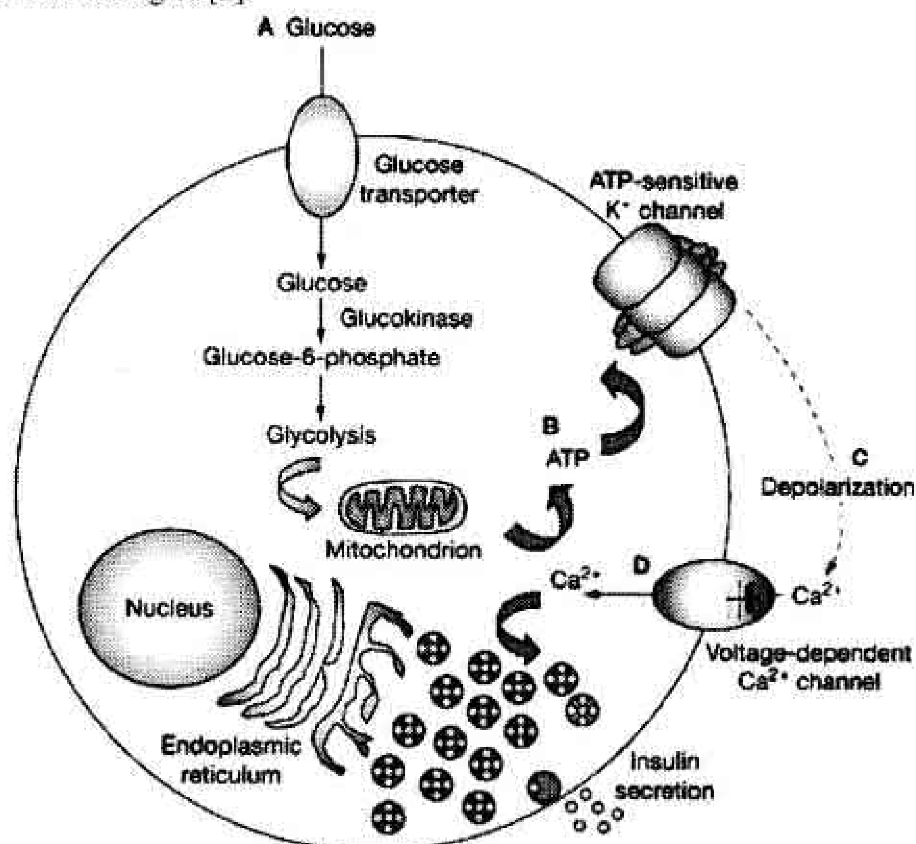


Figura 22. **Secreţia insulinei după stimularea cu glucoza**

Secreţia insulinei se supune controlului mai multor factori. Cel mai puternic stimulator fiziologic al eliberării insulinei este glucoza în concentraţie serică mai mare de 1-1.1 g/l. Creşterea glicemiei determină, prin reacţii feed-back, stimularea secreţiei de insulină şi invers – procese indispensabile în menţinerea echilibrului glicemic *(Fig. 22, Tabelul 4)*.

Reacţiile pancreatice corectoare se produc prin două mecanisme. Primul constă în acţiunea directă a glucozei sanguine asupra celulelor β-insulare, secretoare de insulină (calea principală). Acest mecanism neuroreflex se realizează cu participarea centrilor neuroreglatori hipotalamici şi a nervilor insulinosecretori vagosimpatici. Reglarea nervoasă centrală, deşi nu este indispensabilă, asigură secreţia insulinei sub controlul nervos. Reglarea simpatico-parasimpatică a pancreasului este dependentă de plexul solar (nervii vagi cu ajutoul acetilcolinei stimulează secreţia de insulină, iar simpaticul acţionează inhibitor). Factori umorali în reglarea secreţiei insulinei sunt (în sens inhibitor) catecolaminele, tiroxina, cortizolul, TSH, prolactina, STH, vasopresina [3; 4].

Hormonii tractului gastrointestinal (gastrina, secretina, colecistochinina, peptidul gastric) stimulează moderat secreţia de insulină. Aminoacizii sunt capabili să stimuleze secreţia de insulină, dar acizii graşi, trigliceridele şi corpii cetonici o inhibă. Se cunoaşte că şi insulinemia este un factor de autoreglare a insulinosecreţiei prin feed-back negativ.

La persoanele sănătoase secreţia de insulină este bifazică neuniformă. Sub influenţa stimulului fiziologic (hiperglicemic) se realizează I fază, al cărei vârf este atins la 5-7 minute. Ulterior are loc o scădere rapidă şi o eliberare întârziată, lentă, care atinge nivelul maxim la aproximativ 20 minute, după care scade continuu până la încetarea stimulării. Prima fază se datorează hormonului existent în stoc, iar cea de-a doua implică, preponderent, eliberarea de hormon stocat, dar, pe măsură ce persistă stimulul, devine din ce în ce mai independentă de neosinteza hormonală [5; 4]. Se consideră că cele două faze ale secreţiei insulinei reflectă procesele intracelulare.

În afară de secreţia stimulată există şi o secreţie de insulină bazală, în lipsa stimulării exogene. Secreţia bazală reflectă fondul de bază al insulinei şi poate fi folosită ca indicator al acestui fond. La persoanele cu dereglări ale metabolismului glucidic în perioada preclinică poate fi absent vârful precoce, ceea ce condiţionează o producere excesivă de insulină în perioada mai tardivă, cu dereglarea controlului glicemiei postprandiale şi hiperinsulinemie neproductivă.

Insulina exercită acţiuni multiple şi complexe asupra tuturor metabolismelor, preponderent din celulele hepatice, adipoase. Ca rezultat creşte conţinutul glucidelor şi lipidelor, din care cauză insulina a mai fost denumită şi „hormonul abundenţei".

Insulina (mesagerul „primar") își exercită acțiunile printr-un receptor membranar, situat pe membranele tuturor celulelor. Interacțiunea cu receptorul membranar este urmată de implicarea unei proteine reglatoare și a adenilatciclazei cu formarea de AMP ciclic (mesager „secundar"). AMPc acționează asupra proteinchinazei, combinându-se cu unitatea reglatoare a acesteia și eliberând unitatea catalitică. Următoarea etapă se realizează prin fosforilarea proteinelor cu efecte celulare (precoce sau tardive), în funcție de echipamentele enzimatice ale celulei [6].

Efectul principal al insulinei este cel hipoglicemiant care constă în stimularea utilizării periferice a glucozei prin creșterea activității glucochinazei. Această enzimă declanșează procesul de fosforilare a glucozei după pătrunderea în celulă de unde, în forma fosforilată și prin metabolizare ulterioară, va furniza energia necesară diverselor activități celulare și procese metabolice.

Insulina este unul dintre hormonii cei mai importanți ai sistemului endocrin uman și posedă multiple efecte biologice.

Organele-țintă pentru acțiunea insulinei sunt mușchii, țesutul conjunctiv și adipos, unde există receptori specifici pentru insulină. Ficatul conține un număr mic de astfel de receptori, iar în celulele nervoase aceștea lipsesc complet. Efectul insulinei este de tip membranar. Există, de asemenea, și efecte membrano-celulare cu participarea AMPc și GMPc (nucleotide ciclice, care funcționează ca mesageri secundari). Hormonul se leagă cu receptorul de pe suprafața membranei celulare, ulterior complexul hormon-receptor interacționează cu proteina citoplasmatică. Configurația proteinei se modifică și ca rezultat se activează reacțiile de fosforilare, se formează AMPc, cu catalizarea ulterioară a proteinelor care posedă activitate funcțională efectivă [7].

Acțiunea insulinei asupra metabolismului glucidic este complexă:

- intensifică utilizarea glucozei la nivelul țesuturilor muscular și adipos;
- intensifică sinteza glicogenului în ficat și mușchi;
- sporește fosforilarea glucozei;
- scade gluconeogeneza;
- reduce glicogenoliza.

În prezența insulinei, aproximativ o treime din glucidele alimentare sunt convertite în lipide (acizi grași și glicerol) prin intermediul metabolismului intermediar, reprezentat de acetilcoenzima A.

Insulina exercită un efect anabolizant asupra lipidelor, stimulând atât sinteza de trigliceride (lipogeneza), cât și depunerea lor. La nivelul ficatului insulina stimulează sinteza de acizi grași din glucoză care, la rândul lor, vor fi antrenați în

mai multe procese: oxidare la nivelul ciclului Krebs; includere în calea pentozofosfat cu producere de NADP redus (furnizor de hidrogen), necesar sintezei lipidice; transportare spre țesutul adipos a lipoproteinelor cu densitate foarte mică și depunerea sub formă de trigliceride. Concomitent, insulina inhibă lipaza implicată în transformarea trigliceridelor în acizi grași liberi circulanți și stimulează activitatea lipoprotein-lipazei [8].

În paralel cu efectele hipoglicemiante și de activare a formării de lipide, insulina *afectează substanțial metabolismul proteic*:

- stimulează transportul și captarea unor aminoacizi (valinei, leucinei, izoleucinei, tirozinei și fenilalaninei);
- crește sinteza proteică (prin activarea transcripției de pe ADN pe ARN) și stocarea proteinelor în celule;
- inhibă catabolismul celular proteic, scade rata gluconeogenezei din aminoacizi și împiedică folosirea aminoacizilor ca material energogenetic [9], fiind un hormon evident anabolic (sinergic cu STH).

Mecanismul de acțiune al insulinei asupra celor trei metabolisme este complex și diferă de la un țesut la altul. În literatură, dintre numeroasele teorii, care explică rolul insulinei în reglarea metabolismului, două sunt mai importante. Prima se referă la acțiunea insulinei asupra hexokinazei, iar cea de-a doua - teoria permeabilității membranare pentru glucoză, rezultă din contactul insulinei cu receptorul specific membranar. Teoria hexokinazei, emisă de Cori (1945-1950), postulează că insulina intervine în faza inițială a metabolismului glucozei, la etapa de formare a glucozo-6-fosfatului cu participarea hexokinazei.

Teoria permeabilității membranare, elaborată de Levine (1949-1950), presupune că acțiunea principală a insulinei constă în contactul cu receptorul membranar specific, urmat de activarea sistemului de transport membranar și a echipamentului enzimatic necesar degradării glucozei la nivel celular [10]. Receptorii pentru insulină sunt cei mai numeroși în ficat, mușchii scheletali și țesutul adipos. Creierul și eritrocitele, practic, nu au nevoie de insulină. Receptorul pentru insulină reprezintă o structură proteică, parte componentă a membranei celulare, care posedă trei funcții de bază:

1. Recunoaște locusurile moleculare de cuplare cu insulina și formează cu ele complexe.
2. Participă la transmiterea semnalului activator al proceselor metabolice celulare.
3. Efectuează endocitoza complexului hormon-receptor cu proteoliza ulterioară a insulinei și reîntoarcerea receptorului în membrana celulară.

În poziția 960 a subunității β a receptorului insulinic se conține tirozina, responsabilă de „întreruperea" receptorului. Sinteza și degradarea receptorilor insulinici este un proces permanent și continuu (durează 7-12 zile) [11]. Acțiunea moleculară a insulinei se realizează prin intermediul:

a. PI-3K și a proteinkinazei β (efecte metabolice).
b. Activatorului proteic mitogen (efecte mitogene).

Efectele metabolice ale insulinei includ stimularea și captarea glucozei de către celulă, activarea sintezei glicogenului și unor proteine. La efectul mitogen se referă stimularea expres-transportorului glucozei, endotelin-sintetazei, activarea creșterii celulelor musculare ale vaselor. Membrana celulară este impermeabilă pentru moleculele cu polaritate, cum este glucoza. Din această cauză captarea glucozei se realizează cu ajutorul proteinelor membranare de transport, capabile să transporte molecula în ambele sensuri: în celulă și din celulă [12].

Se cunosc două clase de proteine transportoare: transportor al glucozei Na-dependent și 5 izoforme de transportori proprii ai glucozei. Transportorii proprii ai glucozei îndeplinesc următoarele funcții: GLUT-1 și GLUT-3 asigură aportul bazal al glucozei; GLUT-2 – transportul bidirecțional al glucozei în hepatocite; GLUT-4 – transportul la nivelul țesutului muscular și adipos; GLUT-5 – participă în transportul transcelular al glucozei de către celulele epiteliale ale intestinului. Expresia transportorilor glucozei este reglată de insulină.

Acțiunea de control a insulinei asupra nivelului glicemiei se realizează la câteva niveluri [Bonora E., et al. 2000]:

1. Nivelul pre-receptor determinat de modificările de structură și funcție ale pancreasului și/sau insulinei.
2. Nivelul celular reflectă tulburările de sensibilitate față de insulină ale țesutului adipos și muscular.
3. Ficatul, unde crește producerea glucozei în urma tulburării mecanismului de inhibiție prin insulină și glucoză. Este posibilă, de asemenea, stimularea excesivă a glucolizei de către glucagon sau catecolamine.

Acțiunea insulinei asupra utilizării glucozei duce la scăderea glicemiei. Aproximativ 50% din glucoză se utilizează la glicoliză, cca 30-40% se transformă în lipide, iar cele 10% rămase se acumulează sub formă de glucagon.

Efectele insulinei, determinate de fosforilarea și defosforilarea enzimelor, se manifestă foarte rapid, în câteva secunde sau minute. Concomitent cu activarea enzimelor de glicoliză, insulina inhibă gluconeogeneza, suprimând sinteza enzimei-cheie a gluconeogenezei – fosfoenolpriruvatcarboxikinaza.

Tabelul 4. **Factorii care influențează secreția insulinei**
(adoptat conform Дорош Ж.В., 2007)

Factorii	Efectul asupra secreției insulinei
Aminoacizii	Stimulează
Peptidul de tip glucagon (glucagon-like peptid)	Stimulează
Glucoza	Stimulează
Hormonii hipofizari (ACTH, STH, TSH, prolactina, vasopresina)	Inhibă
Peptidul gastric inhibitor (GIP)	Stimulează
Acizii cetonici	Inhibă
Cortizolul	Inhibă
Acetilcolina (sistemul nervos parasimpatic)	Stimulează
Acizii grași liberi	Inhibă
Adrenalina, noradrenalina (sistemul nervos simpatic)	Inhibă
Tiroxina	Inhibă
Trigliceridele	Inhibă
Colecistochinina	Inhibă

Insulina are efecte multiple. Acest hormon stimulează transportul glucozei în celule, aminoacizilor, Ca și K, transformarea glucozei pe calea principală, sinteza glicogenului și trigliceridelor. Toate enzimele hepatice, incluse în metabolismul glucidic, pot fi grupate în 3 clase:

1. Enzime ale glicolizei: glucokinaza, hexokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza.
2. Enzimele-cheie ale gluconeogenezei: piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvatcarboxikinaza, fructozo-1-6-difosfataza, glucozo-6-fosfataza.
3. Enzimele bifuncționale: fosfohexoza, aldolaza, lacticodehidrogenaza etc.

Insulina posedă și alte efecte în care este implicat ficatul (Tabelul 5). Insulina inhibă: glicogenoliza (dezintegrarea glicogenului), gluconeogeneza (sinteza glucozei), sinteza ureei, corpilor cetonici, colesterolului, metabolismul aminoacizilor, dezintegrarea lipidelor, proteoliza.

Tabelul 5. **Efectele insulinei cu implicarea ficatului**

Sub acțiunea insulinei la nivelul ficatului:	
Crește	**Scade**
Fosforilarea glucozei	Glicogenoliza
Glicogenogeneza	Lipoliza
Glicoliza	Gluconeogeneza
Șuntul pentozofosfat	Proteoliza
Proteogeneza	Ureogeneza
Lipogeneza	Utilizarea alaninei și altor substanțe
ATP	AMPc din cauza activării fosfodiesterazei
ADP	Activitatea proteinkinazei
ARN	
Utilizarea Mg^{2+} și K^{+}, activarea fosfatazei, care participă în defosforilarea glicogensintetazei	

Ficatul are rol major în menţinerea glicemiei normale şi a concentraţiei insulinei în sânge. Fazele secreţiei insulinei sunt determinate, în mare parte, de funcţia hepatică. Vârful precoce al secreţiei insulinei întruneşte trei componente:

1. Primul component determină inhibiţia imediată a producerii glucozei în ficat sub controlul creşterii glicemiei.
2. Al doilea component inhibă lipoliza şi creşterea glicemiei.
3. Componentul trei măreşte sensibilitatea ţesuturilor periferice la insulină, contribuind la utilizarea glucozei.

În timpul nopţii, când organismul nu primeşte nutrienţi cu alimentaţia, glucoza este sintetizată exclusiv în ficat şi este folosită de creier. Din glicogenoliză provin circa 75% din totalul de glucoză nocturnă formată la nivelul ficatului, gluconeogeneza asigurând cele 25% rămase [1; 13]. Scăderea concentraţiei insulinei în sânge serveşte ca semnal hormonal pentru trecerea la starea de foame. Dacă scăderea insulinemiei este rapidă, menţinerea normoglicemiei se realizează prin activarea gluconeogenezei hepatice. Concomitent are loc mobilizarea acizilor graşi din depozitele adipoase pentru a asigura muşchii şi creierul cu energia necesară. Acizii graşi se oxidează în ficat cu formarea acetoacetatului şi beta-hidroxibutiratului. Dacă foamea se prelungeşte, se includ mecanisme suplimentare pentru a păstra structurile proteice, iar creierul începe a utiliza corpii cetonici.

Veriga principală, care integrează tulburările metabolice şi hemodinamice apărute, este ficatul [14]. Nu doar insulina, dar şi peptidul-C participă la dezvoltarea insulinorezistenţei şi sindromului metabolic [15]. Creşterea concentraţiei insulinei în dinamica testului de toleranţă la glucoză a fost atestată la bolnavii cu HC şi steatoză hepatică [16]. Unii autori au determinat un hiperinsulinism bazal la pacienţii cu HC, steatoză hepatică, ciroză hepatică [17]. Administrarea intravenoasă a glucozei în toate grupele de pacienţi a condiţionat creşterea insulinemiei, dar mai puţin exprimată comparativ cu persoanele sănătoase.

Studierea concomitentă a peptidului-C în grupele de pacienţi menţionate a arătat creşterea lui a jeun în HC şi CH, şi păstrarea în limitele normei la bolnavii cu steatoză hepatică. Administrarea ulterioară de glucoză a fost urmată de scăderea concentraţiei peptidului-C în toate grupele de bolnavi. Pentru a înţelege mai bine patogeneza tulburărilor metabolismului insulinic în HC şi CH prezintă interes cercetările efectuate de Okorokov A.N. (1987) şi Dumbrava V.A. (1993). Okorokov A.N. şi coaut. a determinat creşterea insulinei à jeun şi în dinamica testului de toleranţă cu glucoză la bolnavii cu HC, în special în CH decompensată. Cu toate acestea, nivelul peptidului-C în HC à jeun a fost în limitele normei, iar

după administrarea glucozei a crescut la pacienţii cu hepatite cronice persistente şi a scăzut la cei cu hepatite cronice active. Cele mai joase concentraţii ale peptidului-C au fost înregistrate (à jeun şi după stimularea cu glucoză) în ciroza hepatică. Dumbrava V.A., de asemenea, a determinat hiperinsulinemie la pacienţii cu boli cronice difuze ale ficatului à jeun şi în dinamica testului de toleranţă la glucoză. După părerea savanţilor, hiperinsulinemia în BCDF poate avea diverse mecanisme. Pe de o parte, este posibilă creşterea activităţii hormonilor contrainsulari (glucagonului, STH, ACTH), iar pe de altă parte – diminuarea degradării insulinei în ficat din cauza scăderii activităţii sistemelor enzimatice care metabolizează acest hormon. Un alt mecanism posibil este reducerea funcţiei de sinteză a glicogenului în ficat. De asemenea, se presupune modificarea mecanismelor de interacţiune a hormonilor cu celula, inclusiv cu sistemul de receptori şi mediatori, creşterea sensibilităţii ţesuturilor periferice la insulină (insulinorezistenţa) cu o hiperfuncţie ulterioară a celulelor beta-insulare. Nu este exclus că bolnavii cu HC pot avea pancreatite cronice cu scăderea funcţiilor exo- şi endocrine [18].

În ciroza hepatică este posibilă pătrunderea insulinei prin şunturile porto-cavale în sânge, ocolind ficatul, ceea ce generează hiperinsulinemie. Probabil, hiperinsulinemia este un mecanism compensator, care asigură o evoluţie benignă a BCDF. Un neajuns al cercetărilor efectuate în anii 80-90 ai sec. XX este faptul că autorii au studiat nivelul insulinei la bolnavii cu BCDF, fără a lua în considerare caracterul şi faza infecţiei virale.

În ultimii ani au apărut dovezi că virusul hepatitei C poate afecta direct cascada reacţiilor insulinice, inhibând substratul receptor insulinic [19] prin modificarea activităţii funcţionale şi a expresiei receptorilor. Aceste acţiuni se realizează ca urmare a creşterii nivelului citokinelor proinflamatorii, la care se referă factorul de necroză tumorală (TNF-α) [20], leptina, adiponectina [21], dereglării mecanismelor la nivelul postreceptor [22]. Unii savanţi [23] au demonstrat că pacienţii cu hepatită virală C avansată sunt mai predispuşi la răspunsul TNF-α şi sunt expuşi unui risc mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat de tip II.

Creşterea interesului ştiinţific pentru studierea concentraţiei insulinei şi peptidului-C s-a atestat în perioada studierii sindromului metabolic (1980-2000) şi a steatozei hepatice nonalcoolice [24; 25; 26; 27; 28]. În prezent se deosebesc: steatoza hepatică indusă de virus în HC VHC genotip 3a şi steatoza metabolică în caz de genotip non-3a (mai frecvent în HC VHC genotip 1b) [29]. A fost stabilită corelaţia directă dintre activitatea replicativă a virusului şi steatoza hepatică în HC virală C [30; 31; 32].

Virusul hepatitei C poate afecta direct funcţia proteinei de semnalizare ligandă a steroizilor (SREBP-II) [33], care are un rol central în realizarea cascadei insulinice, participă la reglarea lipogenezei de novo [34] şi la inhibarea beta-oxidării. De asemenea, a fost demonstrat că stimularea proteinei SREBP-II *in vitro* poate contribui la intensificarea replicării virusului hepatic C [35]. În prezent se consideră că insulinorezistenţa este un factor patogenetic important, implicat în dezvoltarea steatozei şi a fibrozei, îndeosebi în HC virală C [36; 37].

Noţiunea de insulinorezistenţă a fost introdusă pentru prima dată în anul 1939 de către Himsworth HP. În prezent insulinorezistenţa este definită ca scăderea reacţiei la insulină în condiţiile concentraţiei normale în sânge, ceea ce duce la hiperinsulinemie compensatorie *(Fig. 23)*. Până când pancreasul este capabil să intensifice secreţia insulinei pentru a depăşi insulinorezistenţa, toleranţa la glucoză rămâne normală şi efectele biologice ale insulinei se realizează normal. Pe măsura progresării insulinorezistenţei se măreşte şi hiperinsulinemia, atingând un necesar zilnic de insulină de 200 UN, ceea ce duce la epuizarea aparatului beta-insular. Ulterior este posibilă dezvoltarea obezităţii sau steatozei, sindromului metabolic, diabetului zaharat de tip II sau combinaţia acestora [38; 39; 40].

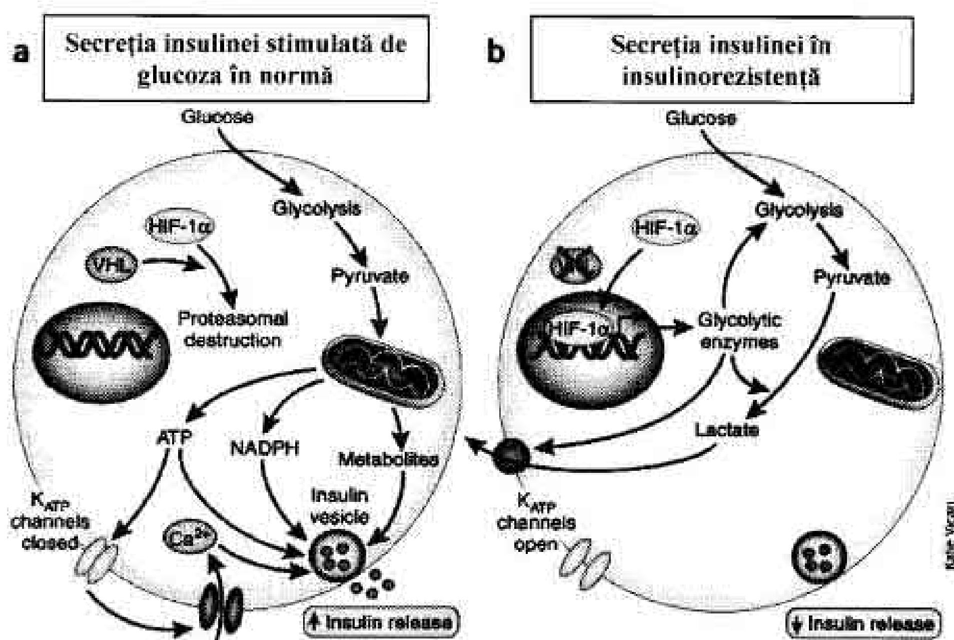


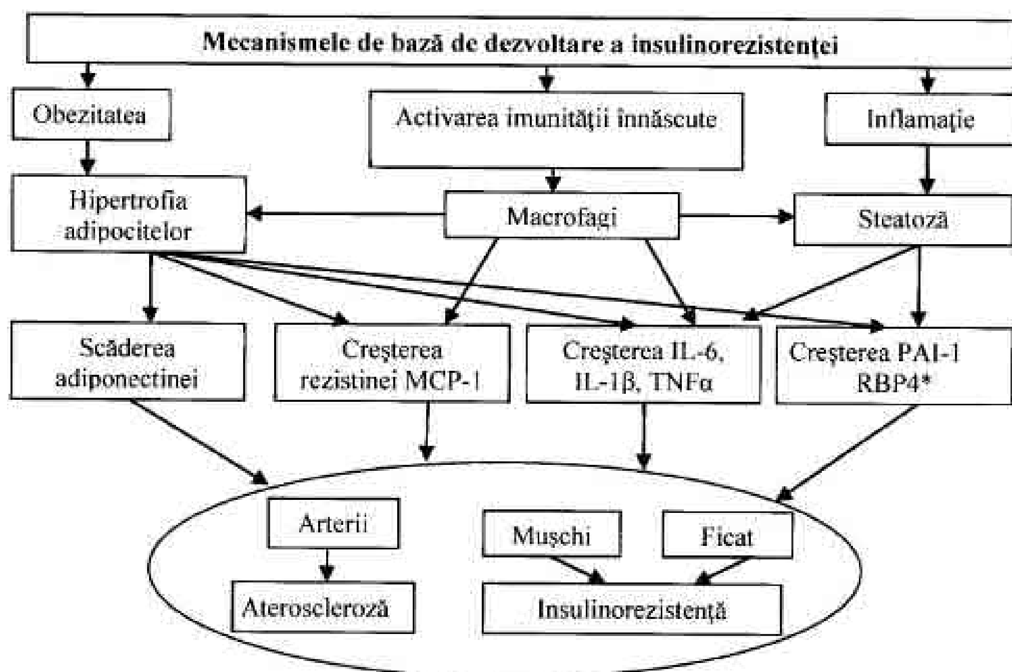
Figura 23. **Secreţia insulinei în norma şi în insulinorezistenţă**

Asociația Americană a Endocrinologilor (2005) recomandă următoarele **criterii de diagnostic a insulinorezistenței:**

1. IMC $\geq 25kg/m^2$
2. Nivelul trigliceridelor $\geq$ 150 mg/dl
3. HDLcolesterol <40 mg/dl la bărbați și <50 mg/dl la femei
4. Presiunea arterială $\geq$130/85 mm Hg
5. Nivelul glicemiei > 140 mg/dl peste 2 ore după administrarea a 75 g glucoză *per os*
6. Glicemia à jeun – 110-126 mg/dl

Factori de risc suplimentari:

- Istoric familial pentru diabet zaharat de tip II
- Hipertensiune arterială
- Cardiopatie ischemică [Lee S.H., et al. 2009]
- Sindromul ovarelor polichistice
- Abuz alimentar
- Vârsta
- Grupuri etnice caracterizate prin risc crescut pentru diabet zaharat de tip II sau pentru cardiopatie ischemică [41]



* RBP4 – proteină ligandă de retinol (retinol binding proteina)

Figura 24. **Mecanismele de bază de dezvolatre a insulinorezistenței**

Pentru determinarea insulinorezistenţei cel mai des se folosesc indicii HOMA şi Quiki [42]. Mai târziu termenul insulinorezistenţă a fost definit ca scăderea sensibilităţii la insulină a ţesuturilor insulin-sensibile. În deceniile următoare au apărut relatări despre influenţa hiperinsulinemiei şi insulinorezistenţei asupra răspunsului virusologic la bolnavii cu HC VHC după tratament antiviral *(Fig. 24)*. De asemenea a fost atestată creşterea la aceşti pacienţi a concentraţiei TNF-α, care participă la progresarea fibrozei [43; 39].

Toate cele expuse susţin necesitatea studierii insulinei şi a peptidului-C la pacienţii cu HC VHC şi VHB.

Concluzii:

1. Insulina este secretată de celulele β pancreatice sub formă de proinsulină care ulterior, cu ajutorul enzimelor, se transformă în insulină şi peptidul-C.
2. Secreţia insulinei este controlată de mai mulţi factori, de bază fiind nivelul glicemiei.
3. Secreţia insulinei se realizează în 2 faze care reflectă sinteza intracelulară a hormonului.
4. Efectele insulinei sunt multiple, acţiunea principală fiind controlul nivelului glicemiei. Insulina participă în metabolismul proteinelor şi lipidelor.
5. Acţiunea insulinei asupra ţesuturilor şi organelor-ţintă se realizează la nivelul de pre-receptori şi post-receptori, şi în ficat.
6. Ficatul joacă un rol important în realizarea efectelor insulinei.
7. În patologia ficatului (hepatite cronice, steatoză, ciroză hepatică) se modifică concentraţia insulinei şi a peptidului-C.
8. La pacienţii cu HC VHC, în sindromul metabolic deseori are loc dereglarea secreţiei de insulină şi peptid-C, cu dezvoltarea insulinorezistenţei.
9. Insulinorezistenţa la persoanele cu BCDF contribuie la progresarea patologiei hepatice, la dezvoltarea fibrozei şi a cirozei hepatice.

Glucagonul

Un alt hormon, implicat în reglarea glicemiei, este glucagonul produs, preponderent, de celulele alfa-pancreatice. Biosinteza glucagonului se desfăşoară în celulele neuroendocrine ale intestinului, în unele zone ale SNC. Ca şi insulina, glucagonul reprezintă un polipeptid cu greutatea moleculară 3475 daltoni, compus dintr-un lanţ din 29 de aminoacizi. Se sintetizează din prohormon – proglucagon neactiv. Acţiunea sa se realizează prin mecanisme de tip membrano-celular.

Proglucagonul neactiv se transformă în câteva peptide, principalul fiind

glucagonul. În intestin se formează peptidele de tip glucagon (*glucagon like peptide*): GLP-1; GLP-2, glicentina ş.a. GLP-1 inhibă secreţia glucagonului şi stimulează secreţia insulinei.

Polipeptidul gastric inhibitor (GIP – *gastrial inhibitor peptide*), sintetizat de celulele mucoase de la nivelul segmentelor superioare ale intestinului subţire, este stimulator al secreţiei de GLP-1. Secreţia GIP este stimulată de glucoză, alimente. Asupra secreţiei de glucagon acţionează aminoacizii, acizii graşi, corpii cetonici, neuromediatorii. Alimentele bogate în proteine stimulează secreţia de insulină şi glucagon, iar cea bogată în glucide le inhibă. Glucagonul din ser nu este cuplat cu proteinele de transport. În ficat glucagonul se descompune sub acţiunea proteazelor specifice [6].

Cea mai importantă funcţie a glucagonului este asigurarea cu glucoză a sângelui periferic (creşte glicemia). Glucagonul activează glicogenoliza hepatică şi stimulează gluconeogeneza. Cel mai important efect al glucagonului este determinat de glicogenoliza în ficat, realizată prin următoarele cascade de reacţii:

1. Glucagonul (mesager primar) activează adenilatciclaza din membrana celulelor hepatice.
2. Formarea AMP-ciclic (mesager secundar).
3. Activarea proteinei reglatoare a proteinkinazei.
4. Activarea proteinkinazei.
5. Activarea glicogenfosforilazei – β-kinazei.
6. Degradarea glicogenului în glucozo-1-fosfat.
7. Transformarea glucozo-1-fosfat în glucozo-6-fosfat.
8. Eliberarea glucozei din hepatocite după defosforilare.

În această cascadă de reacţii fiecare substanţă rezultantă este produsă în cantitate mai mare decât substanţa precedentă, ce explică un mecanism puternic amplificator al glucagonului. Gluconeogeneza, determinată de glucagon [1], rezultă prin hiperglicemie de durată şi se realizează prin activarea numeroaselor enzime în ficat, necesare gluconeogenezei. De asemenea, glucagonul creşte extracţia aminoacizilor din sânge de către celulele hepatice, ceea ce îi face disponibili pentru a fi convertiţi în glucoză. În fine, glucagonul reduce sinteza hepatică de acizi graşi, activează lipaza şi intensifică lipoliza în ţesuturile adipoase şi sinteza de corpi cetonici: prin aceste acţiuni se comportă ca hormon antiinsulinic. Glucagonul în concentraţii foarte ridicate creşte inotropismul cardiac, secreţia biliară şi inhibă secreţia gastrică. Aceste efecte se consideră puţin importante la concentraţii normale de hormon în condiţii fiziologice *(Tabelul 6)*.

Tabelul 6. **Efectele glucagonului asupra producției și eliberării glucozei din ficat**

Efect metabolic	Efecte asupra metabolismului glucozei	Enzime specifice
↑ dezintegrarea glicogenului	glicogen → glucoză	↑ glicogenfosforilaza
↓ sinteza glicogenului (ficat)	Micșorarea unui depou de glucoză precum glicogenul	↓ glicogensintetaza
↓ glicoliza (ficat)	Scade utilizarea glucozei în ficat ca sursă de energie	↓ fructozo-1,6-bisfosfataza
↑ gluconeogeneza (ficat)	aminoacizi glicerol → } glucoza oxaloacetat	↓ piruvatkinaza glucoza
↑ metabolismul acizilor grași (țesut adipos)	Scăderea utilizării glucozei în ficat, mușchi	↑ triacilglicerol lipaza

Reglarea secreției de glucagon se realizează prin nivelul glicemiei: hipoglicemia stimulează secreția hormonului, iar hiperglicemia o inhibă. În condiții de foame glicemia nu scade prea mult, datorită intensificării gluconeogenezei hepatice, astfel glicemia se menține la un nivel apropiat de cel fiziologic. Concentrațiile mari ale unor aminoacizi (alanină și arginină) stimulează secreția de glucagon. Efortul fizic intens, stările stresante de asemenea stimulează secreția de glucagon. Stimularea simpatică, prin receptorii β-adrenergici, crește producția de glucagon, iar cei α-adrenergici o inhibă. Stimularea parasimpatică prin acetilcolină are efect stimulator asupra secreției glucagonului. Colecistochinina și gastrina stimulează producerea de glicogen, iar secretina și somatostatina o inhibă. Atât pentru insulină, cât și pentru glucagon ficatul este organul-țintă principal.

Între glucagon și insulină există legături strânse. În membrana hepatocitelor există receptori pentru glucagon – glicoproteide cu masa moleculară de cca 190 000 daltoni. Acțiunea glucagonului, la fel ca și a insulinei, se realizează cu participarea sistemului adenilatciclază-AMPc, care poate fi activat în urma interacțiunii glucagonului cu receptorii. Receptorii pentru glucagon sunt situați în ficat, dar au fost găsiți și în monocite, în mușchiul cardiac. Sediul principal al glucagonului este ficatul, unde are loc dezintegrarea dipeptidului caudal sub acțiunea enzimei asemănătoare cu catepsina. Inactivarea glucagonului este cu atât mai lentă, cu cât este mai mare concentrația insulinei în ficat.

Există ipoteza că de inactivarea insulinei și glucagonului este responsabilă aceeași enzimă. Ficatul metabolizează în mod selectiv fracția de glucagon de 3 500 daltoni. Concentrația glucagonului a fost studiată la pacienții cu CH, mai puțin cu HC [17; 44; 45] la care a fost apreciată hiperglucagonemia. Autorii explică acest fenomen fie prin insuficiența degradării glucagonului în ficat în urma funcționării anastomozelor porto-cave sau prin scăderea sensibilității

ficatului la glucagon. Cel de-al doilea mecanism poate fi consecinţa hiperinsulinemiei şi dezechilibrului aminoacidic cu creşterea concentraţiei triptofanului, alaninei şi tirozinei (stimulatori ai secreţiei glucagonului).

Datele obţinute la pacienţii cu hepatite cronice sunt contradictorii. Astfel, Mahov V.M. şi coaut. (1982) au determinat în HC creşterea concentraţiei de glucagon, iar în steatoza hepatică scăderea acesteia. Okorokov A.N. şi coaut. (1987) au înregistrat creşterea glucagonemiei la intervale de 60-90 minute după stimulare perorală cu glucoză, cu toate că în probele prelevate à jeun concentraţia de glucagon a fost normală. În opinia autorilor, modificările de concentraţie a glucagonului în bolile de ficat sunt determinate de interacţiunea mai multor factori. În primul rând, hiperinsulinemia şi insulinorezistenţa contribuie la stimularea glicogenolizei şi gluconeogenezei. Ca rezultat, în urma efectului contrainsular al glucagonului, scade activitatea ciclului pentozic al metabolismului glucozei, fapt ce determină accentuarea insulinorezistenţei. Adiţional, hiperglucagonemia, la fel ca şi hiperinsulinemia, pot avea caracter compensator, urmate de ameliorarea circulaţiei hepatice şi creşterea capacităţii de regenerare a ficatului [44].

Cu toate că insulinorezistenţa la bolnavii cu hepatite cronice cu VHC, în special cu genotipul 1b, prezintă interes ştiinţific (este predictor al răspunsului nefavorabil la tratamentul antiviral), sunt prea puţine publicaţii consacrate determinării glucagonului în HC cu VHC şi VHB [18].

În opinia endocrinologilor [46], raportul insulină/glucagon determină necesităţile organismului în producerea endogenă a glucozei, destinate să asigure ţesuturile organismului, în special creierul, în situaţii extremale (post, efort fizic, stres). Persistenţa îndelungată a virusurilor hepatotrope (VHB, VHC), cu capacitatea lor replicativă înaltă în condiţiile procesului hepatic activ, poate fi apreciată ca stare de stres îndelungat care modifică raportul glucoză/insulină (glucagon).

Concluzii:

1. Glucagonul, la fel ca şi insulina, participă la reglarea nivelului glicemiei.
2. Efectele glucagonului sunt opuse celor ale insulinei.
3. Organele-ţintă de bază pentru glucagon sunt ficatul şi ţesutul adipos.
4. În opoziţie acţiunii insulinei, glucagonul stimulează mobilizarea glucidelor şi lipidelor ca surse principale de energie.
5. În patologia ficatului se dereglează metabolismul glucagonului.

Bibliografie

1. Guyton A.C. Fiziologie sub redacția Cârmaciu. W. B. "Saunders" Editura Medicală Amaltea, București, 1997.
2. Steiner D. F. Evidence for a precursor in the biosynthesis of insulin. *Transactions of the New York Academy of Sciences,* vol. 30, no. 1, pp. 60-68, 1967. View at Scopus.
3. Haulică I. Fiziologia umană. București. Editura Medicală. 2007. 278 p.
4. Steiner D. F., Park S. Y., Støy J., Philipson L. H., and Bell G. I. A brief perspective on insulin production. *Diabetes,* Obesity and Metabolism, vol. 11, supplement 4, pp. 189-196, 2009. View at Publisher. View at Google Scholar. View at Scopus
5. Ionescu-Tîrgoviște. Diabetologia modernă. Editura tehnică. București. 1997; p.560
6. Lupașco Iu., Dumbrava V.-T., Vengher I., ș.a. Nucleotidele ciclice și patologia hepatică. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină.* Chișinău, 2016, nr.4(68), p. 65-69. ISSN 1729-8687.
7. Abdel Halim S. M., Gnenifi A., Khan A. Impaired coupling of glucose signal to the exocytic machinery in diabetic GK rats: a defect ameliorated by camp. *Diabetes,* 1996; 45: 934-940.
8. Лупашко Ю. Определение инсулина и глюкагона при хроническом гепатите С (ХГС) в динамике эуфиллин-глюкозной пробы. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* Москва, Россия, 2011, приложение № 38, т. XXI, №5, с. 90(340). ISSN 1382-4376.
9. Teodorescu- Exacriu I., Badiu G. Fiziologie. Editura Medicală. București; 1993: 524.
10. Gottshall R. W., Jarret I.. Intracellular mediators of insulin action. *Diabetes Mellitus Reviews. New York;* John Willey and Sons, 1985: 228-259.
11. Дорош Ж.В. Углеводный обмен. В: Метаболический синдром под ред. Ройтберг Г.Е. Изд МЕДпресс-информ, 2007, стр. 45-59.
12. Khan A. H., Pessin J. E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. *Diabetologia,* 2002, 45: 1475-1483.
13. Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity studies in subjects with various degree of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabets Care,* 2000; 23: 57-63.
14. Reaver G.M. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes,* 1988; 37: 1595-1607.
15. Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N., Shakil S., Kamal M. A. C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome. *CNS Neurol Disord Drug Targets,* 2011 Dec;10 (8):921-7.
16. Lupașco Iu., Dumbrava V., Romanciuc I. The diagnosis of the insulin resistance in chronic hepatitis B using the dynamic test of glucose and euphylline stimulation. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* Special Issue: Asian Pacific Digestive Week 2012. Bangkok, Tailand, 2012, 27 (suppl.5), p. 277. ISSN1440-1746 (IF: 3,325). http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12006/pdf
17. Махов В. М., Гитель В. П., Угрюмова Л. Н., Лямина М. В., Меньшикова И. В. Гормональные аспекты нарушений углеводного обмена при хронических диффузных заболеваниях печени. Сборник трудов. Москва. 1982: 48-56.
18. Lupasco Iu. A. Interrelația functiei exo- și endocrina a pancreasului cu hepatita cronica. Cu titlu de manuscris. Chișinau 2000. 100p. CZU: 616.36-002.2-06+616.37-008.6-091.
19. Kawaguchi T., Yoshida T., Hanada M., Mayeama M., et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol,* 2004; 165: 1499-1508.

20. Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H., Tsutsumi T., Tsukamoto K., Kimura S., Moriya K., Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*, 2004; 126: 840-848.
21. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Курушкина О. В. Низкий уровень адипонектина и начальные проявления атеросклероза у мужчин без ожирения с инсулинорезистентнсотью. Материалы IV Российского национального конгресса терапевтов. Москва. 2009.- с.212.
22. Aytug S., Reich D., Sapiro L. E., Bernstein D., Begum N. Impaired IRS-I/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003; 38: 1384-1392.
23. Knobler H., Schattner A. TNF-alpha, chronic hepatitis C and diabetes: a nvel triad. *Qim*, 2005: 98,1-6
24. Prarnanik A., Ekberg K., Zhong Z., et al. C-peptide binding to human cell membranes: importance of Glu 27. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, vol. 284, no. 1, pp. 94-98,2001. View at Publislicher View at Google Scholar View at Scopus.
25. Wahren J., Ekberg K., and Jornvall H. C-peptide is a bioactive peptide, Diabetologia, vol.50, no. 3, pp. 503-509, 2007. View at Publislicher View at Google Scholar View at Scopus.
26. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж.В., Курушкина О.В. Уровни лептина и адипонектина у мужчин без ожирения с инсулинорезистентностью. Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва, 2009. - с.304.
27. Curocichin Genadie. Complexul dereglărilor metabolice la pacienții hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Cu titlu de manuscris. Chişinau. 2009. 206 p.
28. Grib Liviu. Sindromul metabolic: consideraţii etiopatogenetice, clinice, diagnostice şi terapeutice. Cu titlu de manuscris. Chişinău 2010. 210 p.
29. Zerky A., McHutchson J. G., Diehl A. M. Insulin resistance and setatosis in hepatitis C virus infection. *Gut*, 2005; 54: 903-906 doi:IO.1136/gut.2004.059873.
30. Muzzi A., Rubia-Brandt L., Leandro G., et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 2005; 42: 39-44.
31. Machado M., Cortez-Pinto H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006; 9: 637-642.
32. Aselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellini P., Negro E. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006; January; 55 (1): 123-130.
33. Su A., Pezacki J.P., Wodicka L., et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Nate Acad Sci.* USA, 2002; 99: 15699.
34. Miccoli R., Bianchi C., Penno G., Del Prato S. Insulin resistance and lipid disorders. *Future Lipidology*, 2008; 3(6): 651-654.
35. Irisawa M., Inoue J., Ozawa N., et al. "The sterol-sensing endoplasmic reticulum (ER) membrane protein TRC8 hampers ER to Golgi transport of sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2)/SREBP cleavage-activated protein and reduces SREBP-2 cleavage.". *J Biol. Chern*, 2009; 284 (42): 28995-9004. doi:10.1074/ jbc.M109.041376.
36. Ratziu V., Munteanu M., Carlotte F., et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. J Hepatology, 2003; 39: 1049-55.
37. Lupaşco Iu. Optimizarea metodei de diagnosticare a insulinorezistenței în hepatita cronică virală C, folosind testul cu eufilină şi glucoză. În: *Sănătate publică, economie şi management în medicină.* Chişinău, 2012, nr.6(45), p. 4-9 ISSN 1729-8687.
38. Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. Nature Medicine, 2006; vol 12; 1: 43-44.
39. Konichi I., Horiike N., Hiasa G., Tokumoto Y., Mashiba T., et al. Diabetes mellitus reduces the therapeutic effectiveness of interferon-a2b plus ribavrin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*, 2007; 37: 331-336.

40. Shich K. C., Janckila A. J., Kwok C. F., et al. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines and serum tartrate-resistantacid phosphatase Sa in obese Chinese male adolescents. *Metabolism*, 2009; September l6. Medline.
41. Olatunbosun S.T., Dagogo-Jack S. Insulin resistance. 2010. http://emedicine.medscape.com / article/122501_print
42. Eguchi Y., Eguchi T., Mizuta T, Ide Y., Yasutake T., Iwakiri R., Hisatomi A., Ozaki I., Yamamoto K., Kitajima Y., et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol*, 2006; 41:462-469.
43. Valenti L., Pulixi E., Francazani A.L., Dongiovanni P., Maggioni M., et al. TNFα genotype affects TNF-α release, insulin sensitivity and the severity of liver disease in HCV chronic hepatitis. *J Hepatology*, 2005; 43(6): 944-950.
44. Окороков А. Н., Федоров Н. Е., Калинин А. Л. Взаимоотношения инсулина и его основных гормональных антагонистов с показателями метаболизма коллагена и клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом и цирроза печени. *Успехи гепатологии.* Рига. 1987; 123: 175-200.
45. Marchesini G., Bugianesti S., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., Melchionda N., Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003; 37:917-923.
46. Unger R. H. Insulin - glucagon relationships in the defense against hypoglycemia. Berson Memorial Lecture. *Diabetes*, 1983; 32: 575.

4.1 Descrierea materialului clinic

Acumularea materialului clinic şi investigaţiile s-au efectuat în R. Moldova pe etape, începând cu investigarea persoanelor la locul lor de trai în oraşe şi diferite raioane. Ulterior, pacienţii cu hepatite cronice de etiologie virală (B, C, D), au fost cercetaţi, observaţi în dinamică în condiţii de policlinică şi în staţionarul de profil gastroenterologie şi hepatologie al SCR (or. Chişinău)

Prima etapă a fost realizată în diferite zone ale R. Moldova prin investigarea persoanelor care se considerau practic sănătoase. Prin metode complexe clinice şi de laborator au fost examinate 1451 persoane, dintre care bărbaţi 472 (32,53%) şi femei 979 (67,47%). Vârsta majorităţii persoanelor examinate era mai mare de 40 ani – 91,38% (1326). Printre cei investigaţi predominau persoane cu masa corporală normală sau scăzută – 58,82% (868).

Metodele de cercetare folosite la prima etapă: colectarea informaţiei demografice şi clinice cu ajutorul protocoalelor speciale care conţineau peste 1000 de parametri, inclusiv date demografice (gen, vârstă, naţionalitate, locul de trai, locul de muncă), caracteristici antropometrice (masa corpului şi talia), presiunea arterială, frecvenţa pulsului, deprinderile vicioase, noxele profesionale, datele anamnesticului agravat (maladiile suportate anterior, traume, intervenţii chirurgicale, transfuzii de sânge sau preparate de sânge, donarea sângelui, anamneza ginecologică agravată la femei), anamneza familiei, factorii de mediu, bolile suportate, datele examenului clinic pe sisteme.

Compartimentul clinic al anchetelor conţinea informaţii pentru diagnosticarea sindroamelor clinice cel mai frecvent posibile în bolile hepatice: astenovegetativ, icteric, hemoragic, de hipertensiune portală etc. La etapa I, după colectarea informaţiei anamnestice şi clinice, au fost colectate probele de sânge pentru examinarea lor ulterioară în laboratoare specializate. După necesitate au fost efectuate (la locul de trai) ultrasonografia cavităţii abdominale şi FGDS.

Etapa a II-a a constat în evidenţierea persoanelor practic sănătoase, stabilirea diagnosticului definitiv de patologie hepatică (de orice origine, inclusiv HCVC şi HCVB) şi/sau extrahepatică. Investigaţiile s-au realizat în policlinica SCR sau în staţionarul (hepatologie) Clinicii de Gastroenterologie şi Hepatologie din cadrul SCR.

La această etapă s-au efectuat examinări clinice de laborator şi instrumentale care nu puteau fi realizate la locul de trai al persoanelor examinate, conform protocolului:

- aprecierea sindroamelor hepatice de bază: citoliză (ALT, AST, histidaza), colestază (GGTP, FA, bilirubină), inflamaţie imună (IgA, IgM, IgG, IgE), hepatopriv (proteina totală, albumin colinesteraza, ceruloplasmina)
- profilul hormonal pentru reflectarea funcţiei axei hipofizar-suprarenale (ACTH, STH, cortizol, aldosteron), apecierea funcţiei axei hipofizar-gonadale (prolactina, FSH, LH, coriogonina), aprecierea hormonilor sexuali (progesteron, estradiol, testosteron), aprecierea funcţiei glandei tiroide (STH, T_3, T_4.); determinarea funcţiei pancreasului endocrin (glucoza, insulina, peptidul-C, calcularea indicelui HOMA)
- la toţi pacienţii cu hepatite cronice au fost efectuată USG glandei tiroide, iar după necesitate puncţia tiroidei
- la toţi pacienţii cu anamnestic hepatic agravat a fost efectuat examenul ultrasonor al cavităţii abdominale, scintigrafia hepatică, FGDS, după necesitate puncţia hepatică cu prelevarea histologică a bioptatului ulterior.

Diagnosticul de hepatopatie a fost stabilit (la etapa I-a) la persoanele cu/fără anamnestic ereditar agravat, cu/fără anamnestic agravat (icterul suportat, cu/fără intervenţii chirurgicale suportate, cu/fără contact cu substanţe toxice profesionale/habituale); cu hepatomegalie, modificări ale unor probe hepatice investigate (ALT, AST, bilirubina, GGTP, IgA, M, G, CIC) în absenţa markerilor virali autoimuni hepatici, cu modificări detectate în parenchimul ficatului la ultrasonografie sau scintigrafie. Aşa bolnavi au fost consideraţi cu patologie hepatică numită hepatopatie, care necesită investigaţii mai complexe şi detaliate.

Diagnosticul de hepatită cronică a fost stabilit la pacienţii cu anamnesticul agravat (icter, hepatite virale suportate, intervenţii chirurgicale, stomatologice, obstetricale (la femei)) prezenţa hepatomegaliei, modificări în probele hepatice, creşterea transaminazelor (ALT, AST), IgG, CIC, prezenţa markerilori virali (B, C), datele caracteristice pentru HC la γ scintigrafia hepatică cu Tc99 sau la USG abdominală.

Diagnosticul de ficat gras a fost stabilit în prezenţa steatozei hepatice suspectate la persoanele obeze şi/sau cu sindrom metabolic. Pentru stabilirea diagnosticului a fost estimat coeficientul de Ritis (AST/ALT) <1, indicele HOMA-IR >2,5. Diagnosticul a fost confirmat de nivelul ridicat al GGTP, colesterolului, trigliceridelor. Acestor persoane li s-a efectuat în mod obligatoriu examinarea USG a ficatului, pentru concretizarea diagnosticului de steatoză hepatică.

Pentru diagnosticul de ciroză hepatică, suplimentar au fost colectate date privind: prezenţa semnelor şi sindroamelor clinice ale hipertensiunii portale

(splenomegalie, ascită, dilatarea venelor de pe peretele abdominal anterior), a stigmelor hepatice: palme „hepatice", limbă zmeurie, „steluțe vasculare" pe corp şi/sau faţă, icter, modificările unghiilor, părului, tegumentelor. Diagnosticul a fost verificat prin γ-scintigrafie hepatică cu Te99, examinare Doppler-duplex color, USG a sistemului portal, FGS (vene esofagiene), după necesitate a fost efectuată laparoscopia (în condiţii de staţionar de profil a SCR).

Diagnosticul de patologie extrahepatică (PEH). Dintre PEH au fost diagnosticate următoarele:

- *maladii endocrine* (persoane cu diabet zaharat de tip II, maladii ale glandei tiroide primare, persoane cu obezitate (fără semne de steatoză hepatică);
- *alte afecţiuni extrahepatice.*

La etapa a III-a a fost efectuat diagnosticul diferenţial al HC de alte forme ale BCDF pe baza probelor funcţionale hepatice, statutului hormonal.

Etapa IV – prelucrarea statistică a materialului colectat cu analiza datelor obţinute.

Criterii de includere în studiu

- Etapele I-II – pacienţii adulţi, aparent sănătoşi supuşi examenului clinico-paraclinic
- Etapa III – pacienţii cu diferite BCDF.

Criterii de excludere: sarcină, starea după naştere, boli concomitente ale diferitor sisteme de organe interne, ale SNC, endocrine, boli autoiumune, de sistem, procese maligne, hematologice.

Din numărul total de pacienţi examinaţi (1451), BCDF au fost depistate în 41,01% (595) din cazuri. La un număr mare de persoane s-a înregistrat patologia extrahepatică – 49,82% (729). Persoanele fără patologie depistată, care au constituit 9,17% (133), au servit în calitate de lot martor (LM). Structura maladiilor hepatice depistate prin examen profilactic este reprezentată în *tabelul 7.*

La bolnavii cu BCDF toţi parametrii studiaţi au fost interpretaţi în funcţie de *(Fig. 25a)* vârstă şi gen, masa corporală, factorul etiologic, activitatea procesului inflamator în ficat (activitatea sindromului de citoliză, colestază, hepatopriv, imunoinflamator).

În calitate de lot martor (LM) pentru cercetările ulterioare au servit 62 de persoane practic sănătoase, comparabile după criteriul de vârstă şi sex cu grupul de studiu, în lipsa anamnezei familiale agravate pentru patologia hepatică şi endocrină, fără patologii ale ficatului, TGI şi a sindromului metabolic.

Tabelul 7. **Frecvența depistării diverselor forme de BCDF în funcție de genul și vârsta pacienților**

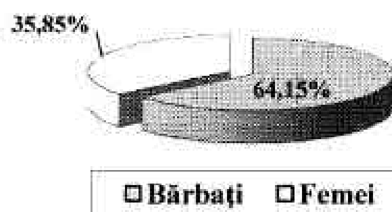
Caracterul patologiei hepatice	Total BCDF	%	Genul*				Vârsta**			
			Femei		Bărbați		<40 ani		>40 ani	
			Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%
Hepatopatii	307	51,60	198	51,29	109	52,15	18	40,00	289	52,55
Hepatite cronice	159	26,72	93	24,09	66	31,58	24	53,33	135	24,55
Steatoză hepatică	109	18,32	79	20,47	30	14,36	3	6,67	106	19,37
Ciroză hepatică	20	3,36	16	4,15	4	1,91	-	-	20	3,63
Total BCDF	595	100	386	100	209	100	45	100	550	100
Persoane sănătoase	133	100	67	50,38	66	49,62	31	23,31	102	76,69

Notă:
** - % pentru femeile cu BCDF a fost calculat din 386 bolnavi*
** - % pentru bărbați cu BCDF a fost calculat din 209 bolnavi*
*** - % pentru persoanele mai tinere de 40 ani cu BCDF a fost calculat din 45 bolnavi*
*** - % pentru persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani cu BCDF a fost calculat din 550 bolnavi*

Metodele de cercetare folosite. Pentru investigațiile la etapele I-III a fost elaborat un protocol special, care a inclus date demografice, anamnesticul familial și habitual, ruta profesională, bolile suportate, istoricul bolii, datele de laborator ce caracterizează starea funcțională a ficatului conform sindroamelor hepatice de bază (citolitic, colestatic, imunoinflamator, hepatopriv), rezultatele investigațiilor instrumentale. Tuturor pacienților li s-au efectuat markerii serologici pentru infecțiile cu VHC și VHB prin metoda imunoenzimatică cu seturi ELISA.

Determinarea încărcăturii virale VHC a fost realizată prin metoda real-time PCR. La toate persoanele supuse investigațiilor s-au determinat:

- hormonii hipofizari (ACTH, STH);
- hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron)



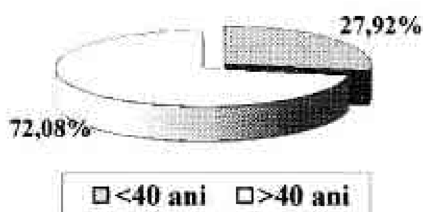


Figura 25 a. **Repartizarea pacienților cu HC virale după gen și vârstă**

- axa hipofizar-gonadală (prolactină, FSH, LH, coriogonină)
- hormonii sexuali feminini (estradiol, progesteron)
- hormonii sexuali masculini (testosteron)
- statutul tiroidian (TSH, T3, T4).
- funcţia endocrină a pancreasului (glicemia, insulina, peptidul C, indicele HOMA-IR).

O particularitate a cercetării a fost studierea markerilor de citoliză, colestază, imunoglobulinelor, hormonilor axei hipofizar-adrenale, tiroidieni, ai pancreassului, endogeni.

4.2 Descrierea metodelor de cercetare

Toate investigaţiile au fost efectuate în laboratoarele SCR şi ale Centrului Republican de Diagnosticare Medicală din Chişinău.

La etapele I şi III *sindromul de citoliză* s-a apreciat prin determinarea activităţii ALT şi AST (metoda S. Reitman, S. Frankel, 1957). Metoda cinetică a fost utilizată şi pentru testarea AST UF cu seturi standard „Haman" (Germania), în conformitate cu cerinţele IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*), histidazei (metoda Taylor şi Mehler în modificare V.A. Burobin, 1967).

La etapa a III-a, la pacienţii cu HCVB şi HCVC, concomitent cu ALT şi AST, a fost studiată o altă enzimă organospecifică hepatică – fructozo-1-fosfataldolaza (F1-FA) după metoda F. Shapiro (1961) în modificarea lui D.N. Braghinskii (1963). Activitatea F-1-FA s-a apreciat în dinamica testului cu eufilină şi glucoză (TGE) (propus de Iu. Lupaşco).

Pentru evaluarea *sindromului de colestază*, la etapele I şi III s-au folosit următorii parametri:

- bilirubina şi fracţiile (diazometoda L. Jendrassiki, 1930), colesterolul total (metoda S Ilka, 1962), β-lipoproteidele (metoda turbodimetrică M Burstein 1962 şi Samai 1956), trigliceridele (metoda enzimatică cu folosirea seturilor standard, Germania, cu autoanalizatorul, Finlanda), fosfataza alcalină (FA) (metoda King Armstrong), gama-glutamiltranspeptidaza (GGTP) cu folosirea testelor standard (Germania).

Pentru caracterizarea *sindromului hepatopriv*, la toate etapele cercetării (I – III) au fost studiaţi următorii parametri:

- proteina generală (metoda unificată de biuret), albumina serică (metoda calorimetrică cu bromcrezol verde), indicele protrombinic (metoda Quick), ureea serică (metoda ureazică – etapa a II-a şi metoda cinetică cu teste

standard la aparatul Flexor XL – etapa a III-a), activitatea pseudocolinesterazei serice bazată pe aprecierea cantităţii acidului acetic, rezultat din scindarea enzimatică a acetilcolinei (metoda Hestrin, N=350-600, 1999, apoi prin metoda Sveşniacov VA, Beker G 1965 N=160-340 nmol/l).

Sindromul imunoinflamator s-a determinat prin studierea următorilor indici:

- analiza generală a sângelui (etapa I), iniţial (etapa I) cu folosirea microscopului, apoi (etapa II-III) a analizatorului hematologic PCE-210; complexelor imune circulante (CIC) – metoda precipitării cu soluţie de 3,79% de polietilenglicol (propusă de LA Grivenici), crioglobulinele – după densitatea optică cu ajutorul fotometrului BTS-330 (Spania) cu soluţie de bromfenol blau 0,5%, preparat în soluţia de acid tricloracetic 5% (V. Gudumac, V. Niguleanu, L. Andrieş, I. Corcimaru, V. Rudic et al, 2006), concentraţia imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG – metoda imunodifuziei radiale în gel (Mancini, 1965); globulinele şi fracţiile proteice s-au investigat prin metoda de electroforeză.

În cercetare s-au folosit şi *metode biochimice suplimentare* de determinare a parametrilor: ureea (metoda ureazică – etapele I-III, cinetică cu ajutorul seturilor Elitech (Franţa) şi aparatului Flexor XL); albumina (etapa I – electroforeză pe hârtie metoda, Gurvici A.E., 1955).

Glicemia s-a determinat prin metode de glucooxidare la etapele I-III în sângele capilarelor integre şi în sângele venos.

Descrierea metodelor de apreciere a statutului hormonal. La toate persoanele aparent sănătoase (1451), la etapa I-II a fost studiat profilul hormonal pe stomacul gol pentru determinarea următorilor hormoni – prolactina, T3, T4, TSH, cortizolul, coriogonina, estradiolul, progesteronul, testosteronul, FSH, LH, a fost aplicată metoda imunofluorescentă cu seturi speciale standard din Suedia, compania LHB-Delfa, cu examinarea ulterioară cu ajutorul fluorimetrului Arcus. Nivelul ACTH, STH, insulinei, peptidului C a fost determinat prin metoda radioimună (Berson-Ialow).

Studierea profilului hormonal (ACTH, STH, prolactină, cortizol, TSH, T3, T4, insulină, glucagon, peptidul C) s-a efectuat à jeun. Testarea hormonilor s-a făcut prin metoda radioimună Berson-Ialow, 1973, o metodă analitică bazată pe concurenţa antigenului marcat (I^{125}) cu antigenul nemarcat pentru interacţiunea cu anticorpii specifici. Antigenul nemarcat este prezent în seturile standard şi în probele necunoscute. Toate investigaţiile radioimune s-au efectuat în laboratorul radioimunologic al SCR din Chişinău (Tkaciova T.A., 1983; Anestiadi V.V., 1984) cu folosirea seturilor kit standarde (Cea-Sorin, Franţa).

Metode serologice de apreciere a markerilor infecțiilor virale B, D și C. Pentru determinarea etiologiei procesului patologic în ficat la etapele I-II de cercetare, în serul pacienților au fost examinați markerii infecțiilor virale B și C prin metoda radioimună cu seturi standard. Pentru aprecierea HBsAg s-au utilizat AUK-3 Sorin (Franța, Italia); anti-HBs s-a determinat folosind setul AB AUK-3 Sorin (Franța, Italia); anti-HBcore – cu Diagnostic Division AB Abbott (Germania); HBeAg – cu Diagnostic Division AB Abbott (Germania); anti-HBe – cu Diagnostic Division AB Abbott (Germania).

La etapa a III-a markerii virali au fost determinați prin metode imunoenzimatice.

La pacienții cu hepatite cronice (etapele II-III) a fost examinat nivelul viremiei prin metoda polimerizării în lanț (PCR). La aprecierea cantitativă a ADN-ului HBV s-a folosit Ampli-Sense HBV monitor – FRT (Rusia), ARN-ului HDV cantitativ a fost examinat cu ajutorul Robo-Gene HDV kit-quant TH version (Germania), ARN HCV cantitativ – cu Ampli-Sense HCV monitor – FRT (Rusia), la aparatul Rotor-Gene 6000 Corbett Research (Australia) în regim real time. La aprecierea calitativă a virusurilor B și C a fost folosită reacția PCR în Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

Metode instrumentale. La toate etapele de cercetare, toți pacienții cu suspecție la patologia ficatului au fost supuși examenului ultrasonografic al cavității abdominale cu aprecierea formei, dimensiunilor, caracterului ecosemnalelor ficatului și splinei, prezenței sau absenței steatozei hepatice, proceselor de volum, hipertensiunii portale. Majorității pacienților cu hepatită cronică incluși în studiu li s-a efectuat γ-scintigrafia ficatului, utilă în aprecierea dimensiunilor și formei ficatului, caracterului captării radiofarmpreparatului (Te^{99}) de către țesutul hepatic și splină. Investigațiile s-au efectuat în laboratoarele de endoscopie și radiologie ale SCR.

În cazurile de diagnostic dificil, în prezența indicațiilor și acordului pacientului, înainte de inițierea tratamentului antiviral s-a efectuat puncția-biopsie hepatică (mai mult de 140 de investigații) care a permis determinarea gradului fibrozei, activității inflamatorii în ficat. La realizarea acestei proceduri (etapa II) s-au folosit ace Mengini (d 1,4-1,6 mm) și, ulterior, ace speciale pentru biopsie hepatică ecoghidată.

Examenul morfologic al bioptatului cu determinarea scorului Knodell (1981) s-a realizat în secția morfopatologie a SCR (șef conferențiarul S.P.Russu) sau a Institutului Oncologic (șef. profesorul A.P. Ciornâi).

La o parte dintre pacienți s-a efectuat USG doppler-duplex color a sistemului portal. Toți pacienții au efectuat radiografia cutiei toracice, ECG, investigații la helminți, analiza urinei.

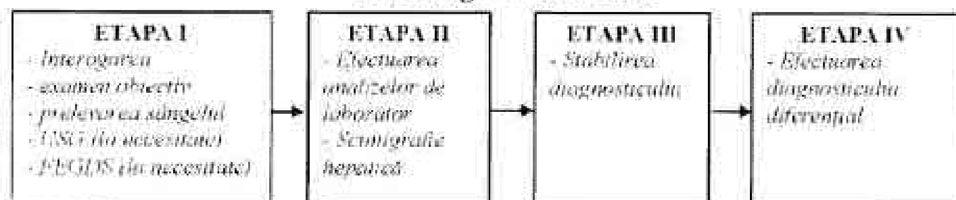
La necesitate s-au aplicat: tubaj duodenal fracționat (3-5 fracții) cu examen microscopic și bacterian al bilei, coprograma, endoscopia digestivă superioară, examen radiologic al esofagului și stomacului, irigoscopie, colonoscopie, laparoscopie, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă. În caz de necesitate, pacienții au fost consultați de specialiști: endocrinolog, neurolog, cardiolog, reumatolog, urolog, ginecolog, otolaringolog etc.

4.3 Metodele de analiză statistică a materialului clinic

Rezultatele examenelor clinice, de laborator și instrumentale, obținute la diverse etape ale cercetării, au fost introduse în protocoale speciale din care s-a constituit baza de date. Analiza statistică a materialului a fost efectuată cu ajutorul softurilor speciale SAS, SPSS-10, Microsoft Excel 2000. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Pentru analiza parametrică și calcularea valorilor medii, erorilor standard și aprecierea diferențelor dintre două loturi a fost folosit criteriul Student și pragul de semnificație „p". Diferențele au fost considerate statistic semnificative la valoarea probabilității $p<0,05$. Valorile p situate între 0,05 și 0,1 au fost considerate ca indicatori de tendințe. Pentru estimarea diferențelor dintre indicii a mai mult de două loturi comparabile a fost efectuată analiza dispersională monofactorială.

Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice, investigații de laborator și instrumentale a fost utilizată analiza de corelație tetrahorică „x" și apreciat coeficientul de corelație Pearson „r". O legătură se consideră slabă dacă $r<0,3$, moderată – când $r = 0,3\text{-}0,5$, înaltă – când $r = 0,5\text{-}0,7$, foarte înaltă – pentru $r = 0,7\text{-}0.9$ și extrem de înaltă – pentru $r>0,9$ (scorul Chedoc).

4.4 Design-ul studiului



ETAPA I
Examen profilactic al populației adulte din diferite regiuni ale R. Moldova – 1451 persoane

Interogare | Examen obiectiv | Prelevarea sângelui | USG + FEGDS

ETAPA II
Efectuarea investigațiilor de laborator

MARKERII AFECTARII VIRALE HEPATICE

HCV | **HBV** | **HDV**

MARKERII SINDROAMELOR HEPATICE

Citoliza (ALT, AST, histidaza)

Imunoinflamator (IgA, M, G, E, CIC)

Hepatopriv (Proteina totală, CE, ceruloplasmina)

Colestaza (bilirubina totală și fracțiile acesteia, colesterol, trigliceride, GGTP)

PROFILUL HORMONAL

Hormoni hipofizari (prolactina, LH, FSH, ACTH, STH, TSH, corticogamma)

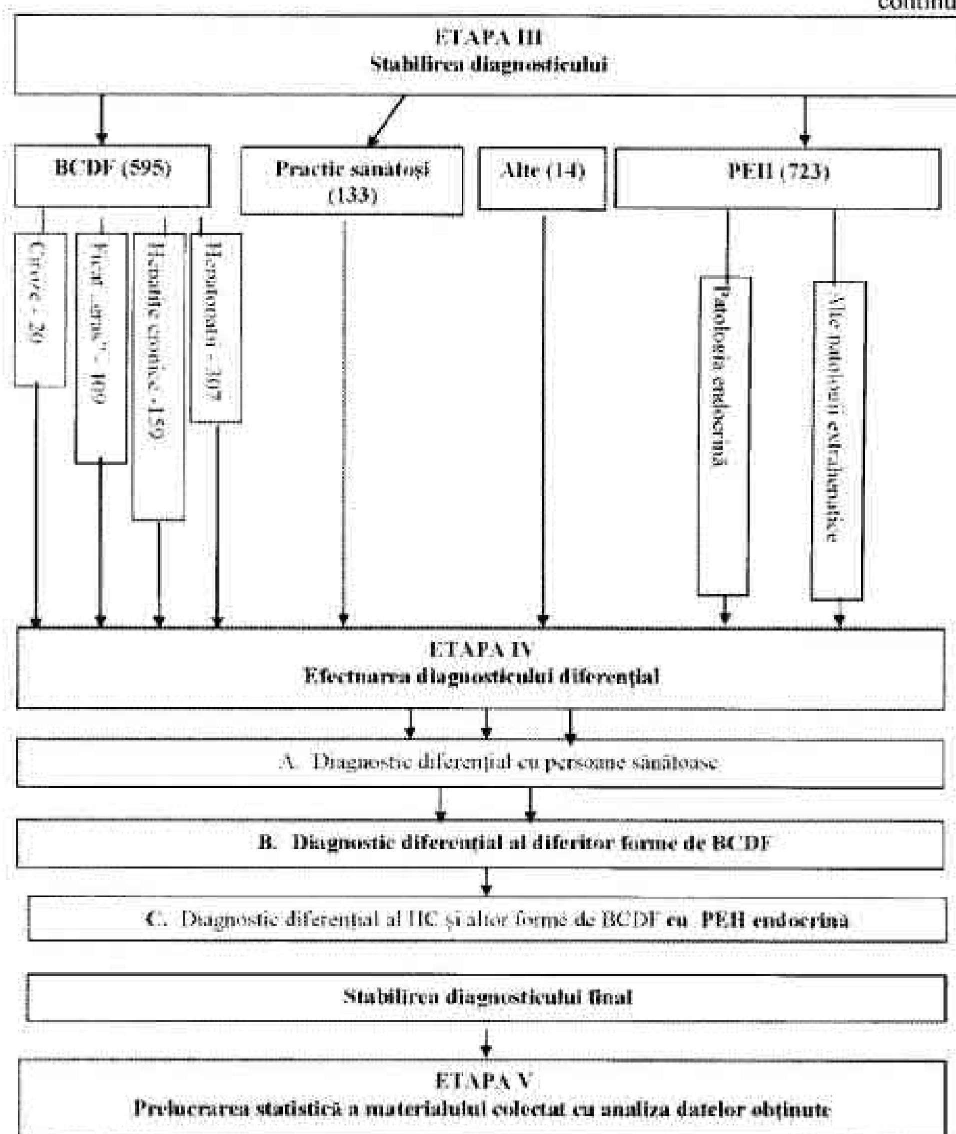
Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron)

Hormoni sexuali (progesteron, estradiol, testosteron)

Hormonii glandei tiroide (T3, T4)

Hormonii pancreasului endocrin (insulina, peptidul-C, glucagonul, HOMA-IR)

continuare



ETAPA III
Stabilirea diagnosticului
BCDF (595)
Practic sănătoşi (133)
Alte (14)
PEH (723)
Ciroze - 20
Hepatite cronice - 159
Patologia endocrină
Alte patologii extrahepatice
ETAPA IV
Efectuarea diagnosticului diferenţial
A. Diagnostic diferenţial cu persoane sănătoase
B. Diagnostic diferenţial al diferitor forme de BCDF
C. Diagnostic diferenţial al HC şi altor forme de BCDF cu PEH endocrină
Stabilirea diagnosticului final
ETAPA V
Prelucrarea statistică a materialului colectat cu analiza datelor obţinute

FRECVENȚA PATOLOGIEI CRONICE HEPATICE ȘI EXTRAHEPATICE ENDOCRINE CONFORM SCREENINGULUI PROFILACTIC AL PERSOANELOR ADULTE APARENT SĂNĂTOASE

În urma examinării profilactice, utilizând metode clinice, de laborator și paraclinice de investigare, au fost depistați 595 bolnavi cu boli hepatice cronice difuze (41,0%). Cele mai frecvente patologii hepatice depistate au fost hepatopatiile – 21,16% (307) și hepatitele cronice – 10,96% (159) *(Tab. 8; Fig. 26)*. Hepatopatiile – 51,29% (109) și hepatitele cronice – 31,58% (66) mai des au fost depistate la persoanele de sex masculin din grupul bolnavilor cu BCDF *(Fig. 27)*. Steatoza hepatică – 20,47% (79) și ciroza hepatică, cu o frecvență mai mare au fost înregistrate la femeile din grupul cu BCDF *(Tab. 9)*. A fost depistată și o influență a vârstei asupra frecvenței depistării diferitor forme de patologie hepatică *(Fig. 28)*. Astfel, hepatopatiile au fost depistate mai frecvent la persoane cu vârsta mai mare de 40 ani – 52,55% (289). În această categorie de vârstă au fost mai frecvent depistate și steatoza hepatică 19,27% (106), ciroza hepatică – 3,63% (20), comparativ cu persoanele cu vârsta până la 40 ani (40% (18); 6,67% (3); 0% respectiv). Frecvența depistării hepatitelor cronice a fost mai mare în grupul persoanelor cu vârsta sub 40 ani – 53,33% (24), comparativ cu cei mai în vârstă de 40 ani – 24,55% (135).

La fel a fost stabilită o influență a masei corpului asupra caracterului patologiei hepatice depistate. Astfel, la persoanele supraponderale mai frecvent s-a depistat steatoza hepatică – 38,77% (107), comparativ cu persoanele cu masa corporală normală – 0,63% (2). Printre persoanele cu masă corporală normală sau cu deficit ponderal mai des au fost depistate hepatopatii – 65,38% (210) și hepatite cronice – 30,09% (96), versus persoanele obeze – 35,14% (97) și 22,83% (63) respectiv *(Fig. 29)*.

A fost studiată și structura maladiilor extrahepatice depistate în funcție de sex, vârstă și masa corpului *(Tab. 10)*. Printre persoanele de sex feminin mai des se diagnostica patologia endocrină – 18,45% (33), comparativ cu datele respective la bărbați –16,75% (33) *(Tab. 10)*.

La analiza grupului de control (persoane practic sănătoase), diferențe în funcție de sex nu au fost depistate. În lotul de persoane sănătoase au predominat indivizii cu vârsta mai mare de 40 ani – 76,69% (102), preponderent neobezi – 86,47% (115). Raportul femei/bărbați practic a fost egal *(Tab. 9)*.

În grupul persoanelor examinate cu vârsta mai mare de 40 ani mai des a fost întâlnită patologia endocrină – 18,99% (128) versus persoanele tinere – 4,08% (2). Maladiile endocrine erau mai frecvent diagnosticate în grupul persoanele obeze – 44,60% (128) versus normoponderali – 0,46% (2).

Tabelul 8. **Frecvenţa şi caracterul patologiei hepatice şi extrahepatice depistate în cadrul screeningului profilactic al unui grup de locuitori din R. Moldova în funcţie de gen, vârstă şi masa corpului**

Denumirea maladiei	Total	%*	Gen		Vârstă		Masa corpului	
			Femei	Bărbaţi	<40 ani	>40 ani	N	>N
BCDF								
Hepatopatii	307	21,16	198	109/13,65	18/1,24	289/19,92	210/14,47	97/6,69
Hepatite cronice	159	10,96	93	66/14,55	24/1,65	135/930	96/6,62	63/4,34
Ciroze hepatice	20	1,38	16	4/0,28	-	20/1,38	11/0,76	9/0,62
Steatoză hepatică	109	7,51	79	30/2,07	3/0,21	106/7,31	2/0,14	107/7,37
Total BCDF	595	41,00	386/26,60	209/14,40	45/3,10	550/37,90	319/21,98	276/19,02
PEH								
Maladii endocrine	130	8,96	97/6,69	33/2,27	2/014	128/8,82	2/0,14	128/8,82
Altele	593	40,87	11/,076	3/0,21	5/0,34	9/0,62	10/0,69	4/0,28
Total PEH	723	49,83	526/36,25	197/13,58	49/3,38	674/46,45	434/29,91	289/19,92
Persoane sănătoase	133	9,17	67/4,62	66/4,55	31/2,14	102/7,63	115/7,93	18/1,24
Total examinaţi	1451	100	979/67,47	472/32,53	125/8,62	1326/91,38	868/59,82	583/40,18

* - % calculat din 1451 persoane

Analiza datelor clinice şi de laborator a 1451 persoane din diverse regiuni geografice ale Republicii Moldova au permis depistarea unei prevalenţe înalte a bolilor cronice difuze hepatice la 41,0% (595) dintre persoanele examinate. Rezultatele obţinute indică că adevărata morbiditate prin patologia hepatică printre populaţia republicii diferă substanţial de informaţia oferită de MS al RM, bazată pe datele rapoartelor statistice [1]. Aceste date arată că majoritatea bolnavilor cu HC nu cunosc despre prezenţa maladiei, nu se adresează la medic şi nu primesc asistenţa medicală adecvată, ceea ce duce la transformarea bolii în CH, cu apariţia ulterior a complicaţiilor şi la un prognostic nefavorabil.

Datele prezentate au permis evidenţierea unui şir de factori de risc prezenţi la persoanele examinate, care ar putea favoriza progresarea maladiilor hepatice [2, 3]. Este vorba, în primul rând, despre genul masculin şi vârsta mai înaintată [4]. Printre persoanele cu BCDH de gen masculin destul de frecvent era diagnosticată hepatita cronică, în timp ce steatoza hepatică mai des era depistată la femei. La persoanele trecute de 40 de ani s-a determinat creşterea frecvenţei hepatopatiilor şi steatozei hepatice. Respectiv, printre bolnavii cu obezitate foarte frecvent era depistată steatoza hepatică. Majoritatea autorilor evidenţiază printre factorii de risc, ce favorizează progresarea hepatitei cronice virale spre ciroză hepatică, sexul masculin şi vârsta înaintată [5; 6; 7; 8]. În unele publicaţii, frecvenţa depistării HBsAg în populaţia sănătoasă este mai mare la bărbaţi

Tabelul 9. **Frecvența depistării diverselor forme de boli cronice difuze ale ficatului în funcție de gen, vârstă și masa corpului**

Caracterul patologiei hepatice	Total BCDF	%	Gen*				Vârstă**				Masa corpului***			
			Femei		Bărbați		<40 ani		>40 ani		N		>N	
			Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%
Hepatopatii	307	51,60	198	51,29	109	52,15	18	40,00	289	52,55	210	65,83	97	35,14
Hepatite cronice	159	26,72	93	24,09	66	31,58	24	53,33	135	24,55	96	30,09	63	22,83
Steatoză hepatică	109	18,32	79	20,47	30	14,36	3	6,67	106	19,37	2	0,63	107	38,77
Ciroză hepatică	20	3,36	16	4,15	4	1,91	-	-	20	3,63	11	3,45	9	3,26
Total BCDF	595	100	386	100	209	100	45	100	550	100	319	100	276	100
Persoane sănătoase	133	100	67	50,38	66	49,62	31	23,31	102	76,69	115	86,47	18	13,53

* - % pentru femeile cu BCDF a fost calculat din 386 bolnavi
* - % pentru bărbații cu BCDF a fost calculat din 209 bolnavi
** - % pentru persoanele mai tinere de 40 ani cu BCDF a fost calculat din 45 bolnavi
** - % pentru persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani cu BCDF a fost calculat din 550 bolnavi
*** - % pentru persoanele cu masa corporală normală cu BCDF a fost calculat din 319 bolnavi
*** - % pentru persoanele cu masa corporală excesivă cu BCDF a fost calculat din 276 bolnavi

Tabelul 10. **Frecvența depistării diverselor forme de patologie extrahepatică (PEH) în funcție de gen, vârstă și masa corpului**

Caracterul patologiei hepatice	Total PEH	%	Gen*				Vârstă**				Masa corpului***			
			Femei		Bărbați		<40 ani		>40 ani		N		>N	
			Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%
Sistemul endocrin	130	17,98	97	18,45	33	16,75	2	4,09	128	18,99	2	0,46	128	44,60
Altele	593	82,02	11	2,09	3	1,53	5	10,20	9	1,34	12	2,75	2	0,69
Total PEH	723	100	526	100	197	100	49	100	674	100	436	100	287	100
Persoane sănătoase	133	100	67	50,38	66	49,62	31	23,31	102	76,69	115	86,47	18	13,53

* - % a fost calculat la femei din 526 bolnavi
* - % a fost calculat la bărbați din 197 bolnavi
** - % a fost calculat la pacienții mai tineri de 40 ani din 49 bolnavi
** - % a fost calculat la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani din 674 bolnavi
*** - % a fost calculat la pacienții cu masa corporală normală din 436 bolnavi
*** - % a fost calculat la pacienții cu masa corporală excesivă din 287 bolnavi

comparativ cu femeile [4]. Un interes aparte prezintă examinarea donatorilor primari, efectuată de un grup de cercetători din Japonia [9]. Autorii au demonstrat o depistare mai frecventă a HBsAg la bărbaţi (0,73%) comparativ cu femeile donatoare (0,53%), fapt confirmat şi în alte lucrări [10], în care HBsAg la bărbaţi s-a înregistrat în 9,7% cazuri, comparativ cu 5,4% la femei. La bărbaţi deseori se depista nu doar HBsAg, dar şi HBeAg, ponderea depistării atingând 19,1%.

Morbiditatea mai mare a bărbaţilor prin hepatite cronice se referă nu doar la infectarea cu virusul VHB, dar şi cu VHC [11]. Examinarea a 1137 bolnavi cu HC C a evidenţiat predominarea bărbaţilor (58%) cu vârsta mai mare de 40 ani [12].

Examinarea muncitorilor sănătoşi, realizată în Europa, a confirmat că genul masculin trebuie privit drept factor de risc pentru infectarea cu virusul hepatitei C [12]. Într-un studiu [13] s-a demonstrat că femeile bolnave cu HC C elimină rapid virusul sub acţiunea tratamentului antiviral. Sexul masculin condiţionează nu doar răspândirea mai mare a HC de etiologie HBV şi HCV, dar şi o frecvenţă mai mare a morbidităţii prin patologie nealcoolică a ficatului, în special prin steatoză hepatică în Asia. Examinarea a 3175 adulţi în Shanghai (China) a arătat că la bărbaţi steatoza hepatică apare mai devreme (maxim la 40-49 ani), comparativ cu femeile. În studiul nostru s-a observat tendinţa de predominare a steatozei hepatice printre femeile din grupul de vârstă mai mare de 40 de ani, iar la bărbaţii mai tineri de 40 ani a HC. Rezultatele prezentate au arătat că printre bolnavii din grupul de vârstă mai mare de 40 de ani predominau hepatopatiile, iar la persoanele mai tinere de 40 ani – hepatita cronică. În majoritatea studiilor realizate în diferite ţări a fost demonstrat că vârsta mai mare de 40 ani şi greutatea excesivă [5] sunt factori de risc în declanşarea HCV [11], fapt ce trebuie luat în considerare la supravegherea bolnavilor ce au aceşti factori de risc (gen, vârstă, masa corpului).

Majoritatea savanţilor consideră că estrogenii produşi în organismul feminin posedă acţiune protectoare contra progresării HC de etiologie virală şi a steatohepatitelor în CH [14]. Estradiolul (E_2) şi derivaţii săi sunt antioxidanţi endogeni puternici, care micşorează oxidarea peroxidică a lipidelor în ficat şi serul sanguin [15, 16, 14].

Concluzii:

1. La examinarea a 1451 persoane din diverse regiuni ale R. Moldova, maladii cronice ale ficatului au fost depistate la un număr impunător de indivizi – 41,00% (595), persoanele sănătoase constituind 9,17% (133).
2. Printre bolnavii cu boli cronice difuze ale ficatului predominau cei cu hepa-

topatii – 51,60% şi hepatite cronice – 26,72%, mai rar a fost diagnosticată steatoza hepatică – 18,32% şi ciroza hepatică – 3,36%.

3. Din contingentul persoanelor aparent sănătose examinate, aproximativ o zecime 8,96% (130) au constutiut-o persoanele cu patologie extrahepatică endocrină, fapt care necesită o abordare multidisciplinară.
4. A fost stabilită relaţia dintre frecvenţa şi caracterul patologiei hepatice depistate şi genul, vârsta şi masa bolnavilor. Printre bărbaţii cu BCDF predominau bolnavii cu hepatite cronice. La persoanele examinate cu vârsta mai mare de 40 ani mai frecvent se diagnosticau hepatopatiile. În grupul de bolnavi cu BCDF şi exces ponderal steatoza hepatică era depistată mai frecvent, comparativ cu persoanele normoponderale.

Bibliografie

1. Dumbrava V., Lupaşco Iu., Ţurcan A., Tofan-Scutaru L., Holban T., Spânu C. Hepatita cronică şi ciroza hepatica de etiologie virală B şi D la adult. Protocol Clinic Naţional. Chişinău 2015. http://old.ms.gov.md/_files/15192-PCN_HBV%252BHDV.%2520 varianta%2520finala.pdf
2. World Health Organization Mondiale de la Sante. Geneva, February.2008. The global burden of disease 2004, update Available at www.int/evidence/bid
3. WHO. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2012. 2013, 11 January. http://www.who.int/nmt/events/2012 action_plan_ 20120726.pdf (accessed 23 november2012).
4. Durazzo, M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., Gambin R., Bo S. Gender specific medicine in liver diseases: A point of view. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 7; 20(9): 2127–2135. Published online 2014 Mar 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2127 PMCID: PMC3942817
5. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatology,* 2008; 48:335-352
6. Perillo R.P., Jacobson J.M., Halting the Natural History of Hepatitis B Viral infection: A Paradigm Shift. *Seminars in Liver Disease.* 2007. Vol. 27, suppl. p.1-8.
7. Mathers C.D., Salomon J.A., Ezzati M., Begg S., Lopez A.D. Sensitivity and uncertainty analysis for burden of disease and risk factor estimates. In: Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Murray C.J.K., Jamison D.T. eds: *Global burden of disease and risk factors.* New York, Oxford University Press. 2006, 399-426. http://www.dcp2/GBDorg/pubs.
8. Яхонтова О.И., Шубина М.Э., Валенкевич Л.Н, Баранова Л.В и др. Значимость факторов риска в развитии хронических вирусных гепатитов В и С. *РЖГГК.* 2002 (5): с. 29-34.
9. Tanaka J., Kumagai j., Katayama K., et al. Sex and age – specific carrriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the first time blood donors during 1995-2000. *Intervirology.* 2004 (47): p.32-40
10. Dongdem J.T., Kampo S., Soyiri I.N., Asebga P.N., Ziem J.B., Sagoe K. Prevalence of hepatitis B virus infection among blood donors at the Tamale Teaching Hospital, Ghana (2009). *BMC Res Notes.* 2012 Feb 22;5:115. doi: 10.1186/1756-0500-5-115.
11. Reau N., Poordad F. Hepatitis C and the effects of an ageing population. *Gastroenterology.* 2007, p.1-5. http://www.medscape.org/viewarticle/552614

12. Sinn D. H., Seung W. P., Pung K., et al. Desease progression and the risk factors analyses for chronic hepatitis C. *Liver International.* 2008. ISSN 1478-3223. p. 1363-1369.
13. Constantin C.V., Streb C.T., Ion Rogoveanu, Stefanescu L.N., Ionescu A.G. Cirrhosis and Chronic Viral Hepatitis as Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: Romanian Single-clinic Experience Maedica (Buchar). 2010 Dec; 5(4): 265–270. PMCID: PMC3152834
14. Shimizu I., Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver doseases. *Hepatology Research.* 2007 (37): p.239-247.
15. Lacort M., Leal A.M., Liza M., et al. Protective effect of estrogens and catecholestrogens agains peroxidative mebrane damage in vitro. Lipids. 1995 (30): 141-6
16. Yoshino K., Komura S., Watanable I., et al. Effect of estrogens on serum and liver peroxide levels in mice. *J Clin Biochem Natures.* 1987 (3): p.233-9

PROFILUL HORMONAL AL PACIENȚLOR CU DIFERITE BOLI CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI ȘI MALADII EXTRAHEPATICE ENDOCRINE (DATE PROPRII)

6.1 Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina) în BCDF

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina) în hepatitele cronice *(grupul nr.1)*

Studiul prezentat a inclus și studierea hormonilor hipofizari – STH (hormon somatotrop), ACTH (hormon adrenocorticotrop), precum și prolactina, hormonul foliculostimulant, luteinizant, coriogonina, implicați în producția hormonilor sexuali.

În HC se atestă creșterea conținutului hormonilor ***STH*** (1,61±0,07 ng/ml) *(Fig. 38)* și ***ACTH*** (55,79±4,95 pg/ml) (Fig. 30) comparativ cu datele din lotul martor (1,32±0,08 ng/ml, p<0,05;37,13±3,28, p<0,01) (Fig. 33, 34). La femeile cu HC concentrația ACTH a înregistrat creșteri mai importante (59,95±4,66 pg/ml, p<0,01) decât la bărbați (46,91±3,77 pg/ml).

Aceeași situație a fost stabilită în BCDF: creșterea ACTH la femei, la tineri și la pacienți cu masa corporală normală *(Fig. 31)*.

Concomitent, la pacienții cu exces de masă corporală nivelul ACTH (51,29±2,24 pg/ml) era mai scăzut comparativ cu bolnavii cu HC normoponderali (59,06±3,24 pg/ml, p<0,05). Analiza comparativă a STH și ACTH în HC și alte BCDF a arătat creșterea mai evidentă a STH în grupul 1 comparativ cu hepatopatiile (1,07±0,43 ng/ml, p<0,01) *(Fig. 33)*. Diferențele cele mai semnificative între concentrațiile ACTH s-au observat la pacienții cu HC și cei cu ciroze hepatice (22,0±1,41 pg/ml, p<0,01) *(Fig. 33)*. Analiza comparativă a parametrilor ACTH și STH în BCDF și patologii extrahepatice endocrine nu a arătat o diferență statistic semnificativă *(Fig. 32, 40)*.

Din datele prezentate în fig. 41 se observă că valorile prolactinei în HC au fost comparabile cu cele din lotul martor (29,93±2,42 ng/ml), cu toate că există tendința de creștere a conținutului acestui hormon în HC (33,05±3,90 ng/ml). Cele mai importante creșteri de ***prolactină*** se înregistrează în grupul de bolnavi cu vârsta mai mare de 40 ani (33,94±8,17 ng/ml) versus pacienții cu HC mai tineri (7,73±1,61 ng/ml, p<0,01). În prezența obezității prolactina a fost mai crescută (38,30±3,88 ng/ml, p<0,05) decât la pacienții cu HC normoponderali (28,62±2,64 ng/ml, p<0,05). Nivelul prolactinei în BSDF nu a înregistrat influențe cauzate de apartenența de gen *(Fig. 42)*.

Comparativ cu alte BCDF, în HC concentrația prolactinei *(Fig. 41, 44)* a fost mai scăzută decât în hepatopatii (64,33±5,06 ng/ml, p<0,01) și ciroza hepatică (76,96±2,03 ng/ml, p<0,01).

Analiza comparativă a parametrului studiat în HC şi bolile extrahepatice nu a evidenţiat diferenţe veridice *(Fig. 43)*.

Concomitent cu prolactina, la bolnavii cu HC din grupul 1 au fost studiaţi hormonii ***foliculostimulant (FSH) şi luteinizant (LH)*** *(Fig. 48)*. Din datele prezentate se observă că în HC concentraţia FSH (18,04±3,28 U/l) şi LH (13,80±2,08 U/l) a fost mai înaltă decât în lotul martor (6,64±0,98 U/l, p<0,01; 7,07±1,32 Г/l, p<0,01) *(Fig.48)*. La femei nivelurile FSH (20,56±3,98 U/l, p<0,05) şi LH (15,43±2,5 U/l, p<0,05) au fost mai înalte comparativ cu bărbaţii cu HC (FSH – 8,14±2,92 U/l; LH – 8,06±2,07 U/l).

La studierea influenţei vârstei şi masei corporale asupra hormonilor FSH şi LH, la pacienţii cu HC cu vârsta mai mare de 40 ani s-au înregistrat concentraţii ale FSH (18,45±3,36 U/l) şi LH (14,13±2,12 U/l) mai mari decât la pacienţii mai tineri (FSH – 3,30±0,85 U/l, p<0,01; LH – 1,75±0,67 U/l, p<0,01). Prezenţa obezităţii în HC s-a acompaniat de valori mai crescute ale LH (17,43±1,73 U/l, p<0,01), comparativ cu bolnavii normoponderali (10,62±0,92 U/l).

Profilul hormonilor hipofizari FSH şi LH în HC comparativ cu alte BCDF a pus în evidenţă valori mai crescute ale LH în HC comparativ cu steatoza hepatică (9,11±1,24 U/l, p<0,05) *(Fig. 48)*.

În BCDF, conţinutul FSH şi LH a fost mai mare la femei (14,74U/l, p<0,01), la bolnavii cu obezitate (14,36 U/l, p<0,05) şi la cei cu vârsta peste 40 ani (13,4 U/l, p<0,01) *(Fig. 49, 50)*.

Analiza comparativă a hormonilor studiaţi în HC în grupele de pacienţi cu boli extrahepatice endocrine a arătat scăderea valorilor LH (7,81±1,48 U/l, p<0,01; 7,07±1,23 U/l, p<0,01) *(Fig. 51)*.

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina) în hepatopatii *(grupul nr.2)*

În grupul de pacienţi cu hepatopatii (grupul nr. 2) au fost studiaţi hormonii hipofizari – ACTH (hormonul adrenocorticotrop), cunoscut pentru efectele metabolice complexe, şi STH (hormonul somatotrop), ambii implicaţi în stimularea cortexului glandelor suprarenale. Prolactina, FSH (hormonul foliculostimulant), LH (hormonul luteinizant) şi coriogonina, produse de hipofiză, participă la reglarea funcţiei reproductive.

Nivelul ***STH*** la pacienţii cu hepatopatii a fost mai scăzut (1,07±0,03 ng/ml, p<0,05) decât la persoanele sănătoase (1,32±0,05 ng/ml, p<0,05) *(Fig. 38, 45)*. În caz de obezitate s-au determinat concentraţii ale STH (0,52±0,05 ng/ml, p<0,01)

mai scăzute comparativ cu bolnavii cu hepatopatii normoponderali (1,21±0,14 ng/ml). Particularităţile statutului hormonilor studiaţi în hepatopatii s-au determinat prin analiza comparativă a datelor în diverse BCDF. Astfel, în hepatopatii STH a fost mai scăzut (p<0,01) decât în hepatitele cronice (1,61±0,07 ng/ml). În comparaţie cu bolile extrahepatice aceleaşi legităţi s-au observat şi în cazul bolilor biliopancreatice (6,18±1,11 ng/ml, p<0,01) şi endocrine (1,98±0,06 ng/ml, p<0,01). Nivelul STH în grupul nr. 2 a fost mai mare decât la bolnavii cu osteocondroza coloanei vertebrale (0,50±0,01 ng/ml, p<0,01).

Concomitent cu STH a fost cercetată şi concentraţia ***ACTH*** *(Fig. 34)*. În grupul nr. 2 s-a înregistrat creşterea semnificativă a nivelului acestui hormon (61,09±6,11 pg/ml, p<0,01) în comparaţie cu persoanele sănătoase din lotul martor. Cele mai înalte valori ale ACTH au fost înregistrate la bolnavii normoponderali (72,55±7,68 pg/ml, p<0,01) în comparaţie cu pacienţii cu hepatopatii supraponderali (36,12±4,78 pg/ml).

Prin compararea rezultatelor ACTH înregistrate la pacieţii cu hepatopatii şi cu alte BCDF au fost stabilite următoarele particularităţi: creşterea veridică a nivelului hormonului în ciroza hepatică (22,0±1,41 pg/ml, p<0,01). Diferenţe semnificative ale valorilor ACTH în hepatitele cronice, steatoza hepatică şi patologiile extrahepatice nu au fost stabilite.

La bolnavii cu hepatopatii s-au studiat şi hormonii (prolactina, FSH, LH şi coriogonina) care participă la funcţia reproductivă. În hepatopatii (media de grup fără diferenţele apartenenţei de gen) ***prolactina*** s-a apreciat la valori mai înalte (64,33±5,06 ng/ml, p<0,01) decât în lotul martor (29,93±2,42 ng/ml) *(Fig. 41)*. Bărbaţii cu hepatopatii au avut valori de prolactină mai crescute (97,29±2,11 ng/ml, p<0,01) comparativ cu femeile (31,06±8,45 ng/ml). La pacienţii normoponderali s-a înregistrat un nivel de prolactină mai mare (73,30±2,93 ng/ml, p<0,01) decât la bolnavii cu obezitate (46,15±6,64 ng/ml).

În grupul de pacienţi cu hepatopatii cu vârsta mai mare de 40 ani s-au înregistrat concentraţii de prolactină (66,98±1,29 ng/ml, p<0,05) mai mari decât la bolnavii mai tineri de 40 ani (26,84±1,61 ng/ml). În hepatopatii s-au determinat valori ale prolactinei mai crescute (p<0,01; p<0,05) decât în hepatitele cronice (33,05±3,90 ng/ml) şi steatoza hepatică (24,41±6,86 ng/ml). Însă la aceşti pacienţi (grupul nr. 2) nivelul prolactinei a fost mai scăzut (p<0,05) decât în ciroza hepatică (76,96±2,03 ng/ml).

Concentraţia prolactinei la bolnavii cu hepatopatii a înregistrat valori mult mai mari decât la cei cu boli endocrine (30,66±9,48 ng/ml, p<0,01).

În mod similar, la bolnavii cu hepatopatii au fost înregistrate valori crescute de ***FSH și LH*** (15,07±1,48 u/l, p<0,01; 12,96±1,32 u/l, p<0,01) în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor (6, 64±0,98 u/l; 7,07±1,32 u/l) *(Fig. 48)*. La femeile cu hepatopatii s-au înregistrat niveluri mai înalte ale FSH (17,54±1,73 u/l, p<0,01) și LH (14,99±1,55 u/l, p<0,01) decât la bărbați (FSH - 3,60±0,51 u/l; LH - 3,77±0,73 u/l). La pacienții trecuți de 40 ani s-au apreciat creșteri semnificative ale nivelului FSH (15,29±1,53 u/l, p<0,01) și LH (13,21±1,25 u/l, p<0,01) în comparație cu pacienții sub 40 ani (FSH – 9,28±1,02 u/l; LH – 4,80±1,86 u/l).

Influența masei corporale asupra nivelurilor FSH și LH în hepatopatii nu a fost demonstrată. S-a observat tendința de scădere a nivelului FSH în hepatopatii comparativ cu hepatitele cronice (18,04±3,28 u/l) și ciroza hepatică (19,05±5,87 u/l).

Conținutul LH a fost crescut în steatoza hepatică (p<0,05), dar mai scăzut decât în ciroza hepatică.

Concentrația ***coriogoninei*** în hepatopatii a fost nesemnificativ mai scăzută (1,94±0,13) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (2,20±0,16) *(Fig. 52)*. La femei, tendința de scădere a coriogoninei (1,81±0,13) a fost mai exprimată comparativ cu bărbații din acest grup (2,10±0,17). La o vârsta mai avansată (după 40 ani), nivelul coriogoninei în sânge scade (1,90±0,12) în comparație cu pacienții cu hepatopatii sub 40 ani (2,33±0,17, p<0,05). La bolnavii cu obezitate din acest grup s-a observat tendința de scădere a nivelului coriogoninei (1,84±0,13) în comparație cu pacienții normoponderali (2,0±0,15).

Analiza indicilor studiați la pacienții cu hepatopatii a pus în evidență valori de coriogonină mai mari (1,94±0,13) decât în steatoza hepatică (1,25±0,14, p<0,01) și ciroza hepatică (0,40±0,01, p<0,01).

În grupul de pacienți cu HC, concentrația coriogoninei (2,10±0,28 un) nu s-a deosebit de cea apreciată în lotul martor (2,20±0,16 un). Aceeași tendință de scădere a conținutului de coriogonină s-a constatat și la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani (2,08±0,12 un) comparativ cu bolnavii cu HC mai tineri (2,38±0,24 un).

Masa corporală în exces la persoanele cu HC s-a asociat cu concentrații de coriogonină mai scăzute (1,26±0,24 un) comparativ cu pacienții normoponderali (2,74±0,26 un, p<0,01).

În alte BCDF, comparativ cu HC, coriogonina are valori mai scăzute în ciroza hepatică (0,40±0,01 un, p<0,01) și steatoza hepatică (1,25±0,14 un, p<0,01). Nu au fost obținute diferențe veridice prin comparația nivelului de coriogonină în grupul de pacienți cu HC versus bolile extrahepatice endocrine.

La compararea concentrației coriogoninei la pacienții cu hepatopatii (1,94±0,13) și cu boli extrahepatice s-au înregistrat diferențe veridice între grupul

cu hepatopatii, la care valorile erau mai scăzute, şi grupul cu boli endocrine (2,52±0,15, p<0,01). La pacienţii cu BSDF(total) nivelul coriogoninei nu este influenţat de genul, vârsta şi masa corporală a indivizilor *(Fig. 53, 54)*

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina) în ficatul gras *(grupul nr.3)*

Ilustrarea creşterii valorilor FSH (hormonului foliculostimulant) (15,54±2,88 u/l, p<0,01) şi scăderii celor ale coriogoninei (1,25±0,14) în steatoza hepatică versus persoanele sănătoase din lotul martor (6,64±0,98 u/l; 2,20±0,16 , p<0,01) este prezentată în figurile 48 şi 52. Nivelurile prolactinei, LH (hormonului luteinizant) la bolnavii cu steatoză hepatică nu s-au deosebit semnificativ de cele apreciate la persoanele sănătoase.

Analiza comparativă a profilului hormonal în steatoza hepatică şi în alte BCDF a pus în evidenţă valori mai scăzute ale LH (9,11±1,24 ul) decât în hepatitele cronice (13,80±2,08 u/l, p<0,05), hepatopatii (12,96±1,32 u/l, p<0,05) şi ciroza hepatică (20,81±3,42 u/l, p<0,01). În steatoza hepatică ***prolactina*** s-a apreciat cu valori mai mici (24,41±14,12 ng/ml, p<0,05) (Fig. 52) decât în hepatopatii şi în ciroza hepatică (Fig. 46). Respectiv, în grupul nr. 3 de pacienţi s-a înregistrat scăderea valorii coriogoninei (1,25±0,14) comparativ cu hepatitele cronice (2,10±0,28, p<0,01), hepatopatiile (1,94±0,13, p <0,01) şi bolile endocrine (2,52±0,15, p<0,05). Doar în ciroza hepatică coriogonina a înregistrat valori mai scăzute (0,4±0,01, p<0,01) decât în steatoza hepatică.

Prezenţa ficatului gras a determinat creşterea concentraţiei ***ACTH*** (47,74±7,0 pg/ml) comparativ cu rezultatele din ciroza hepatică (22,0±1,41 pg/ml, p<0,01) *(Fig. 35)*.

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina) în ciroza hepatică *(grupul nr.4)*

A fost studiat spectrul hormonal în ciroza hepatică în comparaţie cu persoanele sănătoase, cu alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului şi cu patologia extrahepatică. În ciroza hepatică a fost stabilită scăderea veridică a concentraţiei ***ACTH*** (22,0±1,41 pg/ml) comparativ cu hepatitele cronice (55,79±4,95 pg/ml, p<0,01), hepatopatiile (61,09± 6,11 pg/ml, p<0,01), steatoza hepatică (47,74±7,0 pg/ml, p<0,01) şi bolile endocrine (57,16±10,79 pg/ml) *(Fig. 37)*.

La bolnavii cu ciroză hepatică s-a înregistrat creşterea valorilor ***prolactinei*** (76,96±2,03 ng/ml) în comparaţie cu hepatitele cronice (33,05±3,90 ng/ml,

p<0,01), hepatopatiile (64,33±5,06 ng/ml, p<0,05), steatoza hepatică (24,41±6,86 ng/ml, p<0,01) şi patologiile endocrine (30,66±9,48 ng/ml, p<0,01) *(Fig. 47)*.

În grupul nr. 4 de pacienţi *(Fig. 48)* a fost apreciată o concentraţie mai crescută de ***FSH*** (19,05±5,87 u/l) şi ***LH*** (20,81±3,42 u/l) decât la persoanele sănătoase (6,64±0,98 u/l, p<0,05 şi 7,07±1,32 u/l, p<0,01). Analiza rezultatelor LH în ciroza hepatică a arătat creşterea acestor parametri în comparaţie cu grupul de bolnavi cu hepatopatii (12,96±1,32 u/l, p<0,01), steatoză hepatică (9,11±1,24 u/l, p<0,01) şi boli endocrine (12,63±1,73 u/l, p<0,05) *(Fig.48)*.

Studierea valorilor ***coriogoninei*** în ciroza hepatică a arătat scăderea (0,40±0,01) acestora comparativ cu lotul martor (2,20±0,16, p<0,01) şi loturile cu hepatite cronice (2,10±0,28, p<0,01), hepatopatii (1,94±0,13, p<0,01) şi steatoză hepatică (1,25±0,14, p<0,01) *(Fig. 52)*. O legitate similară s-a observat la compararea valorilor coriogoninei în ciroza hepatică şi bolile extrahepatice. Astfel, în ciroza hepatică nivelul coriogoninei a fost mai scăzut în BCDF comparativ cu bolile endocrine (2,52±0,15, p<0,01).

6.2 Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron) în BCDF

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron) în hepatitele cronice *(grupul nr.1)*

Dintre hormonii secretaţi de suprarenale au fost studiaţi cortizolul şi aldosteronul.

În hepatitele cronice, nivelul ***cortizolului*** (694,80±15,33 nmol/l) a fost mai crescut comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (491,0±5,49 nmol/l, p<0,01) *(Fig.61)*. Femeile din grupul nr. 1 au înregistrat valori de cortizol (774,07±15,85 nmol/l) mai înalte decât bărbaţii (564,63±14,5 nmol/l, p<0,01). La pacienţii cu HC cu vârsta mai mare de 40 ani cortizolul (716,49±18,65 nmol/l) a depăşit valorile la persoanele mai tinere 166,43±12,88 nmol/l, p<0,01) Lipsa obezităţii la pacienţii cu HC s-a acompaniat cu concentraţii de cortizol mai crescute (777,41±12,93 nmol/l) versus bolnavii cu HC normoponderali (584,56±14,80 nmol/l, p<0,01) *(Fig. 56, 63)*.

Figura 61 ilustrează creşterea nivelului ***cortizolului*** în HC (694,8±15,33 nmol/l) comparativ cu hepatopatiile (521,35±14,0 nmol/l,p<0,01) şi steatoza hepatică (674,59±14,13 nmol/l).

La bolnavii cu BCDF *(Fig. 56)* cea mai mare concentraţie a cortizolului a fost determinată la femei şi la bolnavii trecuţi de 40 de ani.

În grupele de pacienţi cu patologie extrahepatică, comparativ cu cei cu BCDF, valori de cortizol mai scăzute s-au apreciat în maladiile endocrine (575,65±15,34 nmol/l, p<0,01) *(Fig. 59)*.

În hepatitele cronice, nivelul de ***aldosteron*** (228,4±2,31 pg/ml,p <0,01) a fost mai crescut comparativ cu datele obţinute în lotul martor (188,10±4,29 pg/ml) *(Fig. 57)*. Acest hormon a avut valori mai înalte la bărbaţii grupului nr. 1 (271,50±11,49 pg/ml,p<0,01) versus femeile din acelaşi grup (218,83±10,19 pg/ml, p<0,01) *(Fig. 64)*. Surplusul de masă corporală a influenţat creşterea nivelului aldosteronului (257,25±14,37 pg/ml,p<0,01), comprativ cu pacienţii cu HC normoponderali (193,80±10,37 pg/ml).

În grupul pacienţilor cu BCDF cea mai mare concentraţie a aldosteronului a fost depistată la femei, bolnavii supraponderali şi bolnavii cu vârsta peste 40 de ani *(Fig. 58)*.

Analiza comparativă cu alte BCDF a pus în evidenţă concentraţii de aldosteron mai mici în HC comparativ cu steatoza hepatică (325,67±7,30 pg/ml,p<0,01) şi ciroza hepatică (245,0±3,54 pg/ml, p<0,01). Totuşi, în HC s-au înregistrat valori de aldosteron mai superioare comparativ cu patologia biliară şi pancreatică (171,60±6,37 pg/ml, p<0,01), cardiovasculară (172,08±9,45 pg/ml, p<0,01).

Datele profilului hormonal, care reflectă starea funcţională a axei hipofizar-adrenală la pacienţii cu HC, sugerează prezenţa modificărilor, determinate de vârstă, gen, masa corporală a pacienţilor, de forma BCDF şi de patologia extrahepatică endocrină *(Fig. 59, 60)*.

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron) în hepatopatii *(grupul nr.2)*

Concentraţia cortizolului în hepatopatii nu s-a deosebit semnificativ (521,35±14,0 nmol/l) de indicele similar la persoanele sănătoase din lotul martor (491,0±5,49), înregistrându-se doar o tendinţă de creştere *(Fig. 65)*. Femeile cu hepatopatii au avut valori de cortizol mai crescute (529,68±11,12 nmol/l, p<0,05) decât bărbaţii (504,08±6,66 nmol/l). Concentraţia cortizolului a fost mai crescută la persoanele normoponderale (575,14±13,61 nmol/l, p<0,01) comparativ cu pacienţii supraponderali (389,13±12,66 nmol/l) (Fig. 64). Printre bolnavii cu hepatopatii cu vârsta peste 40 ani s-au înregistrat concentraţii de cortizol mai mari (532,7±15,18 nmol/l, p<0,01) decât la pacienţii mai tineri (263,43±7,14 nmol/l, p<0,01) *(Fig. 63)*.

Analiza comparativă a conţinutului de ***cortizol*** în hepatopatii şi în alte BCDF a arătat valori mai scăzute în grupul nr. 2 decât în hepatitele cronice (694,8±15,33 nmol/l, p<0,01), steatoza hepatică (674,59±14,13 nmol/l, p<0,05) şi ciroza hepatică (664,67±40,73 nmol/l, p<0,01).

La bolnavii cu hepatopatii, concentrația cortizolului a fost mai mare decât la cei cu boli biliopancreatice (479,56±10,05 nmol/l, p<0,05), cardiovasculare (462,54±14,8 nmol/l, p<0,01) și ale sistemului nervos (391,75±16,27 nmol/l, p<0,01). În comparație cu grupul de bolnavi cu patologia sistemului endocrin (575,65±15,34 nmol/l, p<0,01), în grupul cu hepatopatii valorile cortizolului au fost veridic mai scăzute.

Valorile ***aldosteronului*** în grupul cu hepatopatii a fost semnificativ mai crescut (233,33±6,97 pg/ml), comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (188,50±4,29 pg/ml, p<0,01) (Fig. 62). Femeile au prezentat concentrații de aldosteron veridic mai crescute (242,73±7,74 pg/ml) decât bărbații (133,0±0,01 pg/ml, p<0,01) *(Fig. 64)*. Masa corpului nu a influențat nivelul aldosteronului în grupul dat.

Particularitățile hormonale în hepatopatii sunt reflectate de diferențele în valorile aldosteronului la bolnavii cu hepatopatii comparativ cu cei cu alte BCDF și patologie extrahepatică. Astfel, indicele interpretat a fost mai scăzut în grupul nr. 2 de studiu *(Fig. 68)* comparativ cu steatoza hepatică (325,67±7,30 pg/ml, p<0,01), dar fără o diferență semnificativă cu patologia extrahepatică endocrină.

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron) în ficatul gras *(grupul nr.3)*

În steatoza hepatică s-a depistat creșterea nivelului ***cortizolului*** (674,59±14,13 nmol/l, p<0,05), în hepatopatii (521,35±14,0 nmol/l, p<0,05) versus lotul martor (575,65±15,34 nmol/l, p<0,01) (Fig. 69). În grupul dat, aldosteronul a avut valori mai mari (325,67±7,30 pg/ml) decât în hepatitele cronice (228,4±10,31pg/ml, p<0,01), hepatopatii (233,33±26,97 pg/ml, p<0,01) și ciroza hepatică (245,0±3,54 pg/ml, p<0,01) *(Fig. 68)*. S-au înregistrat creșteri de ***aldosteron*** în steatoza hepatică comparativ cu patologiile extrahepatice endocrine (224,0±3,54 pg/ml, p<0,01).

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron) în ciroza hepatică *(grupul nr. 4)*

Nivelul cortizolului în ciroza hepatică a fost mai mare comparativ cu lotul martor (p<0,05) și cel cu hepatopatii (p<0,01) *(Fig. 69)*. În ciroza hepatică valorile aldosteronului au fost mai crescute față de datele înregistrate în lotul martor *(Fig. 70)* și hepatita cronică (p<0,01; p<0,01), dar mai scăzute comparativ cu steatoza hepatică (p<0,01).

6.3 Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în BCDF

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în hepatite cronice ***(grupul nr.1)***

La pacienţii cu hepatite cronice au fost studiaţi următorii hormonii sexuali: progesteronul, estradiolul şi testosteronul *(Fig. 71-79)*. Femeile cu HC au avut concentraţii de ***progesteron*** mai înalte (5,09±0,33nmol/l, p<0,01) comparativ cu bărbaţii (0,45±0,02 nmol/l). Concentraţia estradiolului s-a deosebit veridic la pacienţii cu BCDF de sex feminin (p<0,01) *(Fig. 75)* comparativ cu bărbaţii şi pacienţii cu vârsta peste 40 de ani.

Valorile testosteronului în BCDF au fost mai ridicate în HC (p<0,01) şi steatoza hepatică (p<0,01) faţă de lotul martor *(Fig. 77)*.

Testosteronul la bărbaţii cu HC a depăşit (16,51±0,31 nmol/l, p<0,01) valorile apreciate la femei (3,87±0,18 nmol/l). Prezenţa obezităţii la persoanele cu HC s-a acompaniat cu niveluri de testosteron mai scăzute (6,45±0,27 nmol/l, p<0,01) versus pacienţii normoponderali (10,02±0,77 nmol/l) *(Fig. 78)*.

În grupul de pacienţi cu HC a fost făcută analiza hormonilor sexuali comparativ cu parametrii similari în hepatopatii *(Fig. 71, 73, 74, 77)*. La femeile grupului nr. 1, concentraţia de progesteron a depăşit veridic indicele similar în hepatopatii (3,35±0,35 nmol/l, p <0,01). Respectiv, femeile cu HC au înregistrat niveluri de testosteron (3,87±0,18 nmol/l) mai mari versus femeile cu hepatopatii (2,57±0,19 nmol/l, p<0,01).

Studierea hormonilor sexuali la bărbaţii cu HC, comparativ cu cei cu hepatopatii, a pus în evidenţă concentraţii de testosteron (16,51±0,31 nmol/l, p<0,01) mai înalte, concomitent cu scăderea progesteronului (0,45±0,02 nmol/l, p<0,05) şi estradiolului (0,42±0,09 nmol/l, p<0,01) în grupul nr. 1 de pacienţi.

La bărbaţii cu hepatopatii, valorile progesteronului au constituit 0,66±0,04 nmol/l, a estradiolului 2,43±0,11 nmol/l şi a testosteronului 16,05±0,89 nmol/l. Profilul hormonilor sexuali a fost analizat şi comparativ cu parametrii similari la bărbaţii şi femeile cu steatoză hepatică. Femeile cu HC au avut concentraţii de testosteron mai crescute (2,27±0,14 nmol/l, p<0,01) versus femeile cu steatoză. Nivelurile de estradiol şi progesteron la femeile cu HC şi cu steatoză hepatică au fost comparabile. Bărbaţii cu HC au înregistrat scăderea concentraţiei de progesteron (p<0,01) şi creşterea celei a estradiolului (p<0,01) şi testosteronului (p<0,01), comparativ cu indicii similari în grupul de bărbaţi cu steatoză hepatică.

Nivelul progesteronului în BCDF a fost mai ridicat la femei (p<0,01) şi pacienţii cu vârsta de peste 40 de ani (p<0,01) *(Fig. 72)*. Valorile progesteronului

la pacienții cu BCDF de asemenea sunt mai mari comparativ cu patologia extrahepatică endocrină ($p<0,05$) *(Fig. 73)*.

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în hepatopatii *(grupul nr.2)*

Media de grup a concentrației de ***progesteron*** pentru pacienții cu hepatopatii (2,66±0,42 nmol/l, $p<0,01$) a fost mai scăzută comparativ cu lotul martor *(Fig. 71)*. Femeile au avut valori de progesteron mai crescute (3,35±0,35 nmol/l, $p<0,01$) comparativ cu bărbații (0,66±0,04 nmol/l). La bolnavii normoponderali s-au determinat valori mai înalte (3,19±0,37 nmol/l, $p<0,01$) versus pacienții cu hepatopatii și obezitate (1,22±0,39 nmol/l, $p<0,01$). S-a observat creșterea concentrației progesteronului cu vârsta la bolnavii cu hepatopatii: la bolnavii cu vârsta peste 40 ani (2,73±0,75 nmol/l, $p<0,05$) versus cei cu vârsta sub 40 ani (0,79±0,17 nmol/l, $p<0,01$).

Compararea mediilor de grup a valorilor de ***progesteron*** în hepatopatii și în hepatitele cronice (3,46±0,30 nmol/l) nu a arătat diferențe veridice, femeile din acest grup prezentând concentrații mai scăzute de progesteron (3,35±0,35 nmol/l) în comparație cu femeile cu hepatite cronice (5,09±0,33 nmol/l, $p<0,01$). Bărbații din grupul nr. 2 s-au deosebit prin valori mai crescute de preogesteron (0,66±0,04 nmol/l, $p<0,01$), comparativ cu bărbații cu hepatite cronice (0,45±0,02 nmol/l).

Aceeași legitate a fost obsevată și la compararea grupurilor cu hepatopatii și steatoză. Astfel, în mediu pe grup, nivelul progesteronului în hepatopatii a fost mai scăzut decât în steatoza hepatică (4,86±0,27 nmol/l, $p<0,01$) și decât în ciroza hepatică (7,89±1,38 nmol/l, $p<0,01$) *(Fig. 71)*. La femeile cu hepatopatii s-au înregistrat valori de progesteron mai scăzute decât la cele cu steatoză hepatică (5,62±0,52 nmol/l, $p<0,01$). Bărbații cu hepatopatii, de asemenea, au avut concentrații de progesteron mai scăzute comparativ cu bărbații cu steatoză hepatică (1,75±0,22 nmol/l, $p<0,01$).

Studierea concentrației de ***estradiol*** la pacienții cu hepatopatii *(Fig. 74)* (0,89±0,15 nmol/l) nu a pus în evidență diferențe veridice comparativ cu media de grup la persoanele sănătoase din lotul martor (1,02±0,14 nmol/l). Particularitățile acestui hormon la persoanele cu hepatopatii au putut fi observate la femeile din grupul 2, la care estradiolul a fost mai scăzut (0,50±0,10 nmol/l, $p<0,01$) decât la bărbați (2,43±0,11 nmol/l). Pacienții supraponderali au avut valori de estradiol mai crescute (1,82±0,17 nmol/l, $p<0,01$) comparativ cu cei normoponderali (0,35±0,10 nmol/l).

Nivelul estradiolului la femeile cu hepatopatii nu s-a deosebit veridic de cel înregistrat la bolnavele cu hepatite cronice (0,43±0,09 nmol/l). La bărbaţii cu hepatopatii concentraţia estradiolului (2,43±0,11 nmol/l, p<0,01) a fost mai mare decât la bărbaţii cu hepatite cronice (0,42±0,09 nmol/l).

Cercetarea estradiolului la femeile din grupul nr. 2 (0,50±0,10 mmol/l) nu a evidenţiat diferenţe veridice versus femeile cu steatoză hepatică (0,28±0,07 mmol/l). Bărbaţii cu hepatopatii s-au deosebit prin valori mai crescute de estradiol (2,43±0,11 mmol/l, p<0,01) comparativ cu bărbaţii din grupul cu steatoză hepatică (0,09±0,02 mmol/l).

Media de grup a concentraţiei estradiolului în hepatopatii a fost comparabilă cu cea apreciată la pacienţii cu hepatite cronice (0,42 ±0,11 mmol/l, p<0,01), dar mai scăzut decât în ciroza hepatică (2,0±0,01 mmol/l, p<0,01). În BCDF s-au determinat valori de estradiol mai crescute comparativ cu bolile endocrine (0,46±0,04 mmol/l, p<0,01) (Fig. 76).

La pacienţii cu hepatopatii a fost determinată scăderea concentraţiei de ***testosteron*** (6,55±0,34 nmol/l, p<0,01), comparativ cu lotul martor (8,34±0,19 nmol/l) *(Fig. 77)*. La femeile din grupul nr. 2, valorile testosteronului au fost mai scăzute (2,57±0,19 nmol/l) decât la bărbaţi (16,05±0,89 nmol/l, p<0,01). Influenţa masei corporale asupra concentraţiei de testosteron în hepatopatii nu a fost demonstrată.

Studierea hormonilor sexuali a pus în evidenţă valori de testosteron mai scăzute în grupul de pacienţi cu hepatopatii comparativ cu bolnavii cu hepatite cronice (8,70±0,23 nmol/l, p<0,01) *(Fig. 77)*. Această diferenţă se observă şi la compararea valorilor testosteronului la femeile cu hepatopatii (3,87±0,18 nmol/l, p<0,01) versus cele cu hepatite cronice. Bărbaţii din ambele grupuri studiate au înregistrat rezultate comparabile, fără diferenţe statistic veridice. Conţinutul testosteronului în hepatopatii comparativ cu steatoza hepatică (2,27±0,14 nmol/l) a fost aproximativ similar la femeile ambelor grupuri. Bărbaţii cu hepatopatii au prezentat concentraţii de testosteron mai înalte decât bărbaţii cu steatoză hepatică (11,33±0,85 nmol/l, p<0,01).

Nivelul de testosteron în grupul cu BCDF nu s-a deosebit comparativ cu grupul cu boli extrahepatice endocrine, fiind mai scăzut decât în lotul martor (p<0,01) *(Fig. 79)*.

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în ficatul gras *(grupul nr.3)*

Caracterul modificărilor profilului hormonilor sexuali la bolnavii cu ficat gras a fost interpretat prin comparaţia cu diverse forme BCDF şi cu patologiile

extrahepatice endocrine. ***Progesteronul*** a înregistrat valori mai crescute în steatoză (4,86±0,27 mmol/l) decât în hepatitele cronice (3,46±0,30 nmol/l, p<0,01) şi hepatopatii (2,66±0,42 nmol/l, p<0,01), dar mai scăzute decât în ciroza hepatică (7,89±1,38 nmol/l, p<0,05) *(Fig. 71)*. Astfel, în grupul nr. 3 de bolnavi concentraţia de estradiol a fost mai scăzută (0,22±0,05 mmol/l) decât la cei cu hepatite cronice (0,42±0,11 mmol/l), hepatopatii (0,89±0,15 mmol/l, p<0,01) şi ciroză hepatică (2,0±0,01 mmol/l, p<0,01).

Concentraţia ***testosteronului*** în steatoza hepatică de asemenea a fost mai scăzută (4,84±0,23 mmol/l) comparativ cu hepatitele cronice (8,70±0,23 mmol/l, p<0,01) *(Fig. 77)*.

Toţi hormonii sexuali apreciaţi la bolnavii cu steatoză hepatică au fost analizaţi prin comparaţie cu indicii similari la pacienţii fără patologie a ficatului. Schimbări ale progesteronului în patologia extrahepatică endocrină nu s-au atestat. Totodată, în grupul nr. 3 estradiolul a fost semnificativ mai scăzut decât în bolile endocrine (0,46±0,04 nmol/l, p<0,01*) (Fig. 74, 76)*. O legitate similară s-a observat la studierea valorilor testosteronului, care în steatoza hepatică a fost mai scăzut (4,84±0,23 nmol/l) decât în bolile endocrine (6,0±0,14 nmol/l) *(Fig. 79)*.

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în cirozele hepatice *(grupul nr.4)*

În grupul de pacienţi cu CH valorile ***progesteronului*** au fost semnificativ mai mari de cele înregistrate la persoanele sănătoase din lotul martor (p<0,01) *(Fig. 71)* şi alte forme ale BCDF. ***Estradiolul*** în ciroza hepatică (2,0±0,01 mmol/l) a fost mai crescut atât în comparaţie cu persoanle sănătoase (1,02±0,14 mmol/l, p<0,01), cât şi cu bolnavii cu hepatite cronice (0,42±0,11 mmol/l, p<0,01), hepatopatii (0,89±0,15 mmol/l, p<0,01) şi steatoză hepatică (0,22±0,05 mmol/l, p<0,01) *(Fig. 74)*. A fost diagnosticată şi creşterea estradiolului în ciroza hepatică versus bolile extrahepatice endocrine (0,46±0,14 mmol/l, p<0,01) *(Fig. 74)*.

În ciroza hepatică concentraţia de progesteron (7,89±1,38 nmol/l) a fost mai înaltă decât la pacienţii cu hepatite cronice (3,46±0,30 nmol/l, p<0,01), hepatopatii (2,60±0,42 nmol/l, p<0,05), boli endocrine (3,05±0,63 nmol/l, p<0,01) *(Fig. 71)*. La bolnavii cu ciroză hepatică s-a înregistrat scăderea concentraţiei de ***testosteron*** (5,79±1,25 nmol/l) în comparaţie cu persoanele sănătoase din lotul martor (8,34±0,19 nmol/l, p<0,05) şi pacienţii cu hepatite cronice (8,70±0,23 nmol/l, p<0,05) *(Fig. 77)*.

În BCDF testosteronul a fost mai crescut la bărbaţi (p<0,01), la pacienţii normoponderali (p<0,01) şi la bolnavii cu vârstă de peste 40 de ani (p<0,01) *(Fig. 78)*, dar mai scăzut comparativ cu lotul martor (p<0,01) *(Fig. 79)*.

6.4 Hormonii care reglează și reflectă funcția glandei tiroide (TSH, T_3, T_4) în BCDF

Hormonii care reglează și reflectă funcția glandei tiroide (TSH, T_3, T_4) în hepatitele cronice *(grupul nr.1)*

Concentrația hormonului ***tireotrop (TSH)*** în grupul de bolnavi cu HC (1,96±0,34nmol/l) a fost în scădere, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (2,32±0,27 nmol/l) *(Fig. 90)*. Aceste fenomene au fost mai exprimate la bărbații cu HC (1,83±0,37 nmol/l) decât la femeile cu aceeași patologie (2,11±0,59 nmol/l). În BCDF valorile TSH au fost evident crescute la obezi ($p<0,01$) *(Fig 91)*.

În BCDF, comparativ cu patologia extrahepatică endocrină, nivelul hormonului TSH a fost mai mic ($p<0,01$) *(Fig. 92)*.

Analiza indicilor statutului tiroidian la pacienții cu HC a pus în evidență creșterea ($p<0,05$) concentrației triiodtironinei (2,40±0,11nmol/l) în comparație cu valorile ***T3*** în lotul martor (2,07±0,11 nmol/l), cu toate că nivelul tiroxinei (T4) în grupul nr. 1 de pacienți a fost mai scăzut decât la persoanele sănătoase (117,33±5,35, $p<0,05$) *(Fig. 80)*.

Femeile cu HC au înregistrat concentrații de T3 mai înalte (2,58±0,15 nmol/l), comparativ cu bărbații (2,12±0,12 nmol/l, $p<0,05$).

Din datele prezentate se observă că la pacienții cu HC din grupul de vârstă mai mare de 40 ani concentrația T3 este mai înaltă (2,42±0,11 nmol/l), comparativ cu persoanele mai tinere (1,70±0,22 nmol/l, $p<0,01$). Valorile triiodtironinei la bolnavii cu BCDF nu s-au deosebit în funcție de gen și masa corpului *(fig. 81)*, dar au fost mai crescute la pacienții cu vârsta de peste 40 ani.

Folosind metode de analiză comparativă a parametrilor ce caracterizează statutul tiroidian la pacienții cu hepatite cronice, comparativ cu alte BCDF, s-au apreciat particularități în funcție de forma bolii hepatice.

În HC, concentrația T3 a avut valori veridic mai înalte decât în grupul cu hepatopatii (grupul nr. 2) (1,73±0,04 nmol/l, $p<0,01$), steatoză (grupul nr. 3) (2,02±0,09 nmol/l, $p<0,01$), ciroză hepatică (grupul nr. 4) (1,78±0,11 nmol/l, $p<0,01$). Nivelul ***T4*** în HC a fost mai scăzut decât în hepatopatii și ciroza hepatică. Ceilalți parametri nu s-au deosebit semnificativ în HC de celelalte BCDF *(Fig. 86, 87)*. Scăderea precoce în HC a T4 a fost mai evidentă la bărbați (90,22±3,93 nmol/l, $p<0,01$) decât la femei (112,43±4,66 nmol/l).

La studierea statutului tiroidian la persoanele cu diverse patologii extrahepatice, în comparație cu pacienții cu HC, nu s-au înregistrat diferențe semnificative dintre valorile T3 *(Fig. 82)*.

Concentrația T4 în HC a fost mai scăzută ($p<0,05$) *(Fig. 83, 84)*, dar nu s-a deosebit de cea înregistrată în BCDF și patologia extrahepatică endocrină *(Fig. 85)*.

Hormonii care reglează și reflectă funcția glandei tiroide (TSH, T_3, T_4) în hepatopatii *(grupul nr.2)*

La bolnavii cu hepatopatii s-a atestat scăderea concentrației de ***triiodtironină (T3*** – 1.73±0.04 nmol/l, $p<0.01$) *(Fig. 87)* și tireotropină (TSH – 1.74±0.11 mE/ml, $p<0,05$) în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor (2,07±0,11 nmol/l; 2,32±0,27 mE/ml) *(Fig. 87, 93)*. Influența genului și masei corporale a pacienților asupra statutului tiroidian la pacienții cercetați nu a fost demonstrată. Persoanele mai tinere de 40 ani au avut niveluri ***TSH*** mai scăzute (1,18±0,14 mE/ml, $p<0,01$) decât pacienții cu vârstă mai mare (1,75±0,11 mE/ml).

În hepatopatii a fost apreciat un nivel mai scăzut de T3 și ***T4***, comparativ cu indicii similari la pacienții cu hepatite cronice (2,40±0,11 nmol/l și 103,8±3,88 nmol/l) ($p<0,01$ și $p<0,01$), steatoză hepatică (2,02±0,09 nmol/l; 105,12±3,71 nmol/l) ($p<001$; $p<0,05$) *(Fig. 87)*. Valorile tireotropinei în hepatopatii au depășit nivelul înregistrat în ciroza hepatică (1,41±0,10 mE/ml, $p<0,01$) *(Fig. 90)*. Analiza comparativă a statutului tiroidian a arătat concentrații mai scăzute de T3 în grupul nr. 2 comparativ cu grupul cu boli endocrine (2,26±0,12 mmol/l, $p<0.01$). În BCDF, TSH a înregistrat valori mai scăzute comparativ cu patologiile extra-hepatice endocrine (6,37±1,95 mE/ml, $p<0.01$) (Fig. 92).

Hormonii care reglează și reflectă funcția glandei tiroide (TSH, T_3, T_4) în ficatul gras *(grupul nr.3)*

La bolnavii grupului nr. 2 s-au înregistrat valori mai scăzute de ***T4*** (105,12±2,71 nmol/l, $p<0,05$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (117,33±5,35 nmol/l) (Fig. 88). Similar, în steatoza hepatică s-a constatat scăderea nivelului de hormon tireotrop (TSH) (1,64±0,12 mE/ml, $p<0,05$) comparativ cu lotul martor (2,32±0,27 nmol/l) *(Fig. 90)*.

Diferențe în rezultatele parametrilor studiați, condiționate de apartenența de gen a pacienților, nu au fost obținute. Analiza comparativă a concentrației de triiodtironină (T3) la pacienții cu steatoză hepatică a pus în evidență scăderea nivelului acestui hormon (2,02±0,09 nmol/l, $p<0,01$), comparativ cu bolnavii din grupul cu hepatite cronice. T3 și T4 (1,73±0,04 nmol/l, $p<0,01$ și 105,12±2,71 nmol/l, $p<0,05$) în steatoza hepatică au înregistrat valori mai scăzute decât în hepatopatii (114,95±2.58 nmol/l). În comparație cu ciroza hepatică (T3 – 1,78±0,11

nmol/l; T4 – 114,50±2,39 nmol/l, p<0,01), la pacienţii cu steatoză s-au înregistrat valori mai crescute de T3 şi mai scăzute de T4.

Rezultatele aprecierii statutului tiroidian în steatoza hepatică, în comparaţie cu lipsa bolilor ficatului, s-au deosebit în funcţie de boala extrahepatică. În cazul bolilor endocrine au fost diagnosticate creşteri de TSH (6,37±1,95 mE/ml, p<0,01) *(Fig. 92)*, comparativ cu steatoza hepatică (1,64±0,11 mE/ml).

Hormonii care reglează şi reflectă funcţia glandei tiroide (TSH, T_3, T_4) în ciroze hepatice cronice *(grupul nr.4)*

La studierea concentraţiei ***T4*** la bolnavii cu ciroză hepatică nu s-au depistat diferenţe veridice cu valorile înregistrate la persoanele sănătoase din lotul martor. Totuşi, concentraţia ***triiodtironinei (T3)*** (1,78±0,11 nmol/l) şi TSH (1,41±0,10 mIu/l) în grupul nr. 4 de bolnavi a fost mai scăzută comparativ cu indicele similar la persoanele sănătoase (p<0,05; p<0,05). Analiza comparativă a hormonilor tiroidieni şi a TSH în ciroza hepatică comparativ cu alte BCDF a pus în evidenţă creşterea T4 (114,50±2,39 nmol/l) versus hepatitele cronice (103,8±3,38 nmol/l, p<0,01), steatoza hepatică (105,12±2,71 nmol/l, p<0,05) şi scăderea T3 versus hepatitele cronice (2,40±0,11 nmol/l, p<0,01). Valorile TSH la pacienţii cu ciroză hepatică (grupul nr. 4) au fost semnificativ mai scăzute decât în hepatopatii (1,74±0,11 nmol/l, p<0,01) şi bolile endocrine extrahepatice (6,37±1,95 nmol/l, p<0,01) *(Fig. 89, 90, 92-94)*.

6.5 Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR) în BCDF

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR) în hepatitele cronice *(grupul nr.1)*

În hepatitele cronice s-a determinat un nivel de ***glicemie*** (4,33±0,13 µm/l, p<0,01) mai crescut decât la persoanele sănătoase (3,91±0,01 mmol/l, p<0,01) şi cu ciroză hepatică (3,50±0,18 mmol/ml, p<0,01). ***Insulina*** a fost, de asemenea, mai crescută în hepatitele cronice (48,75±7,31 µm/ml, p<0,01) în comparaţie cu lotul martor (8,13±0,60 µm/ml, p<0,01) şi cu grupul de comparaţie (11,25±3,14 µm/ml, p<0,01), cu hepatopatii (21,92±5,85 µm/ml, p<0,01) şi ciroză hepatică (23,25±4,01 µm/m, p<0,01) *(Fig. 95, 96)*.

Dintre toate formele de BCDF, cel mai înalt indice ***HOMA*** s-a apreciat în grupul de bolnavi cu hepatite cronice (9,38±0,04), depăşind valorile din hepatopatii (4,30±0,04, p<0,01), steatoza hepatică (5,64±0,05), ciroze hepatică (3,61±0,05,

p<0,01), din lotul martor (1,41±0,002, p<0,01) şi din grupul de comparaţie (2,1±0,008, p<0,01) *(Fig. 97, 98)*.

În hepatitele cronice, valorile ***peptidului-C*** (1,33±0,009 ng/ml) au fost mai ridicate versus lotul martor (0,44±0,04 ng/ml, p<0,01), grupul de comparaţie (0,30±0,08 ng/ml, p<0,01) şi cu steatoză hepatică (0,75±0,06 ng/ml, p<0,01) *(Fig. 99, 100, 101)*.

Studierea indicilor, ce caracterizează funcţia endocrină a pancreasului la bolnavii cu hepatite cronice în comparaţie cu bolile extrahepatice, a pus în evidenţă valori ale glicemiei mai crescute la bolnavii cu patologie endocrină (4,82±0,15 mmol/l, p<0,01). Concentraţia insulinei în sângele pacienţilor cu hepatite cronice (48,75±7,31 µm/ml) a depăşit valorile apreciate în bolile endocrine (16,0±4,44 µm/ml, p<0,01).

Respectiv şi indicele de insulinorezistenţă HOMA în hepatitele cronice (9,38±0,04) a fost mai crescut decât în bolile endocrine (3,43±0,03, p<0,01).

Peptidul-C a avut valori mai crescute în hepatitele cronice (1,33±0,09 ng/ml) versus bolile biliopancreatice (0,69±0,07 ng/ml, p<0,01) şi endocrine (1,0±0,04 ng/ml, p<0,01), dar mai scăzute comparativ cu bolile articulare şi de coloană vertebrală (1,90±0,01 ng/ml, p<0,01). Datele, prezentate în tabelele 69 şi 79, nu confirmă influenţa genului asupra indicilor peptidului C la bolnavii cu hepatite cronice.

Indicele HOMA este comparabil la femei şi bărbaţi, dar diferenţă nu a fost înregistrată. Totuşi, concentraţia peptidului-C la bărbaţii cu hepatite cronice (1,75±0,04 ng/ml) a fost mai ridicată decât la femeile acestui grup (0,50±0,01 ng/ml, p<0,01) (Fig. 100). Surplusul de masă corporală în hepatitele cronice a avut impact asupra funcţiei endocrine a pancreasului. S-au determinat niveluri de glicemie (4,58±0,19 µm/l), insulină (82,38±10,13 µm/ml) şi peptid-C (1,70±0,01 ng/ml) mai crescute în hepatitele cronice cu obezitate decât la bolnavii normoponderali din acelaşi grup (4,12±0,16 mmol/l, p<0,01; 15,12±3,53 µm/m, p<0,01; 1,15±0,05 ng/ml, p<0,01) *(Fig. 96, 101)*. Respectiv şi indicele de insulinorezistenţă HOMA la pacienţii cu hepatite cronice supraponderali (3,77±0,08, p<0,01) a fost mai crescut în comparaţie cu bolnavii cu masa corpului normală (2,77±0,02) *(Fig. 98)*.

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR) în hepatopatii ***(grupul nr.2)***

La pacienţii cu **hepatopatii** s-a apreciat un nivel de ***glicemie*** (4,41±0,16 mmol/l) mai ridicat, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (3,9±0,09 mmol/l, p<0,01), cu toate că mediile obţinute nu depăşesc limitele

normei stabilite prin metoda de laborator. Valorile glicemiei în hepatopatii nu s-au deosebit de cele apreciate în grupul cu hepatite cronice şi la persoanele cu steatoză hepatică, dar a depăşit nivelul glucozei la pacienţii cu ciroză hepatică (3,50±0,18 mmol/l, p<0,01) *(Fig. 106)*.

Insulina a înregistrat valori mai crescute în grupul cu hepatopatii (21,92±5,85 µm/ml) decât în lotul martor (8,13±0,60 µm/ml, p<0,01) *(Fig. 95)*.

Pentru determinarea rezistenţei la insulină a fost calculat indicele ***HOMA-IR***. Astfel, la bolnavii cu hepatopatii HOMA-IR (4,30±0,04) a fost mai înalt decât în lotul martor (1,41±0,002, p<0,01), grupul de comparaţie (2,1±0,008, p<0,01) şi grupul cu ciroză hepatică (3,61±0,05, p<0,01). Concomitent indici HOMA mai scăzuţi s-au atestat în hepatopatii, comparativ cu insulinorezistenţa la pacienţii cu hepatite cronice (9,38±0,04, p<0,01) şi steatoză hepatică (5,64±0,05, p<0,01) *(Fig. 102)*.

La analiza comparativă a indicilor glicemiei la pacienţii cu hepatopatii şi maladii extrahepatice, diferenţe statistic veridice nu s-au atestat. Concentraţia insulinei în hepatopatii a fost mai crescută comparativ cu patologia sistemului nervos (6,70±1,36 µmui/ml, p<0,01), fără deosebiri semnificative cu indicele similar în alte grupuri de patologie extrahepatică. Indicele de insulinorezistenţă HOMA a înregistrat valori mai înalte în hepatopatii decât în bolile biliopancreatice (3,11±0,01, p<0,01), endocrine (3,43±0,03, p<0,01) şi ale sistemului nervos (1,38±0,01, p<0,01), dar mai scăzute în comparaţie cu grupul cu boli cardiovasculare (5,53±0,03, p<0,01) şi vertebroarticulare (6,69±0,05, p<0,01).

La determinarea ***peptidului-C*** la bolnavii cu hepatopatii (1,30±0,08 ng/ml) s-a observat creşterea lui în comparaţie cu persoanele sănătoase din lotul martor (0,44±0,04 ng/ml, p<0,01), cu grupul de comparaţie (0,30±0,01 ng/ml, p<0,01) şi cu steatoză hepatică (0,75±0,06, ng/ml, p<0,01) *(Fig. 103)*.

Valorile peptidului-C în grupul de bolnavi cu hepatopatii (1,30±0,08 ng/ml, p<0,01) le-au depăşit semnificativ pe cele la pacienţii cu patologii biliopancreatică (0,69±0,07 ng/ml, p<0,01) şi endocrină (1,0±0,04 ng/ml, p<0,01), dar mai scăzute decât la pacienţii cu boli articulare şi ale coloanei vertebrale (1,90±0,01 ng/ml, p<0,01) *(Fig. 103)*.

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR) în ficatul gras *(grupul nr.3)*

Studierea parametrilor funcţiei endocrine a pancreasului s-a efectuat şi în grupul de pacienţi cu **steatoză hepatică**. La bolnavii cu steatoză hepatică s-au determinat valori ale ***glicemiei*** (4,12±0,16 mmol/l) mai crescute comparativ cu

ciroza hepatică (3,50±0,18 mmol/l, p<0,01). Nivelul glucozei în sângele pacienţilor cu steatoză hepatică nu s-au deosebit semnificativ de parametrii similari apreciaţi la persoanele sănătoase din lotul martor, din grupul de comparaţie şi cu hepatopatii *(Fig. 106)*.

Nivelul insulinei la bolnavii cu steatoză hepatică (30,82±6,53 μm/ml) a fost mai crescut versus lotul martor şi grupul de comparaţie (p<0,01, p<0,01). Concentraţia insulinei în sânge în steatoză (21,92±6,53 μm/ml) a fost mai scăzută versus hepatitele cronice (48,75±7,31 μm/ml, p<0,01) şi nu s-a deosebit de valorile apreciate la bolnavii cu hepatopatii şi ciroză hepatică *(Fig. 95)*.

Indicele de insulinorezistenţă HOMA la bolnavii cu steatoză hepatică (5,64±0,05) a înregistrat valori mai crescute comparativ cu lotul martor şi grupul de comparaţie (1,41±0,002, p<0,01; 2,1±0,008, p<0,01), dar şi cu lotul de bolnavi cu hepatopatii (4,30±0,04, p<0,01) şi ciroză hepatică (3,61±0,05, p<0,01). HOMA-IR a fost mai scăzut în steatoză decât în hepatitele cronice (9,38±0,04, p<0,01) *(Fig. 104)*.

Peptidul-C în grupul de bolnavi cu steatoză hepatică (0,75±0,06 ng/ml) a înregistrat valori mai mari decât la persoanele sănătoase din lotul martor (0,44±0,04 ng/ml, p<0,01) şi din grupul de comparaţie (0,30±0,01 ng/ml, p<0,01). În steatoză nivelul peptidului-C a fost mai scăzut decât în hepatopatii (1,30±0,08 ng/ml, p<0,01), hepatitele cronice (1,33±0,09 ng/ml, p<0,01) şi ciroza hepatică (1,30±0,08 ng/ml, p<0,01) *(Fig. 105)*.

La bolnavii cu steatoză nivelul ***glicemiei*** a fost mai scăzut în comparaţie cu pacienţii cu boli endocrine (4,82±0,15, p<0,01).

Testarea ***insulinei*** în sânge la pacienţii cu steatoză hepatică (30,82±6,53 μm/ml) nu a arătat diferenţe veridice cu patologiile endocrine extrahepatice.

Indicele HOMA în steatoza hepatică (5,64±0,5) a fost mai crescut în comparaţie cu bolile endocrine (3,43±0,03ng/ml, p<0,01). Concentraţia ***peptidului-C*** la pacienţii cu steatoză hepatică (0,75±+0,06 ng/ml) a avut valori mai mici decât în bolile endocrine (1,0±0,04 ng/ml, p<0,01).

Glicemia la femeile şi bărbaţii din grupul cu steatoză hepatică a avut valori aproximativ similare. Concentraţia insulinei la femei (32,62±6,87 μm/ml) a fost mai crescută decât la bărbaţi (11,0±0,01 μm/ml, p<0,01). Peptidul-C a avut valori mai ridicate la femei (1,0±0,01 ng/ml) comparativ cu bărbaţii (0,50±0,01 ng/ml, p<0,01). Indicele de insulinorezistenţă, calculat pentru femeile cu steatoză hepatică (6,06±+0,05), a depăşit valorile apreciate la bărbaţii acestui grup (1,95±0,03, p<0,01).

Hormonii care reflectă funcția endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) și insulinorezistența (indecele HOMA-IR) în ciroze hepatice *(grupul nr.4)*

Bolnavii cu **ciroză hepatică** au înregistrat ***glicemii*** (3,50±0,18 mmol/l) mai scăzute decât persoanele sănătoase din lotul martor (p<0,05), grupul de comparație (p<0,01), cu hepatopatii (p<0,01), hepatite cronice (p<0,01) și steatoză hepatică (p<0,01) (Fig. 106).

Insulina la bolnavii cu ciroză hepatică (23,25±4,01 µm/ml) a depășit concentrațiile apreciate la persoanele sănătoase și la cele din grupul de comparație (8,13±0,60, p<0,01; 11,25±3,14, p<0,01), dar a fost mai scăzută decât în hepatitele croncie (p<0,01) (Fig. 107).

Indicele de insulinorezistență HOMA a înregistrat valori mai crescute în ciroza hepatică (3,61±0,05), comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (1,41±0,002, p<0,01) și din grupul de comparație (2,1±0,008, p<0,01). HOMA-IR în ciroză a fost mai scăzut comparativ cu hepatopatiile (p<0,01), hepatitele cronice (p<0,01) și steatoza hepatică (p<0,01) (Fig. 108).

Valorile ***peptidului-C*** în grupul de bolnavi cu ciroză hepatică (1,30±0,08 µm/ml) erau mai mari decât în lotul martor și în grupul de comparație (p<0,01; p<0,01) (Fig. 109).

În CH a fost studiată influența genului și masei corpului asupra parametrilor ce caracterizează funcția endocrină a pancreasului. S-a determinat că la femeile cu ciroză hepatică glicemia (4,60±0,01 mmol/l) a fost mai crescută comparativ cu bărbații acestui grup (2,95±0,60 mmol/l, p<0,01). La bolnavii obezi cu ciroză hepatică s-au înregistrat concentrații ale peptidului-C (1,70±0,01 ng/ml) mai ridicate decât la cei normoponderali (0,90±0,01 ng/ml, p<0,01). HOMA-IR și insulina au fost mai scăzute în ciroza hepatică cu obezitate (2,23±0,004, p<0,01; 15,0±0,01 µm/ml, p<0,01), decât în ciroza hepatică fără obezitate (4,39±0,005, p<0,01; 26,0±11,59 µm/ml, p<0,01).

Nivelul glicemiei în ciroza hepatică (3,50±0,18 mmol/l) a fost mai jos decât la bolnavii cu patologia endocrină (p<0,01).

Indicele de insulinorezistență HOMA în grupul de pacienți cu ciroză hepatică (3,61±0,05) a depășit valorile calculate în caz de boli endocrine (3,43±0,03, p<0,01).

La bolnavii cu ciroză hepatică s-au apreciat valori ale ***peptidului-C*** (1,30±0,08 ng/ml) mai crescute în comparație cu pacienții cu boli endocrine (1,0±0,04 ng/ml, p<0,01). Datele prezentate sugerează posibilitatea afectării markerilor funcției endocrine a pancreasului în diferite forme ale BCDF și în patologiile extrahepatice endocrine.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL DIFERITOR BOLI CRONICE DUFUZE HEPATICE CONFORM PROFILULUI HORMONAL

7.1 Caracteristica profilului hormonal în hepatitele cronice *(grupul I)*

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina):

- Concentraţia STH şi ACTH în hepatitele cronice a fost mai mare comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$, $p<0,01$).
- Nivelul ACTH a fost mai înalt la femeile cu HC, comparativ cu bărbaţii cu HC ($p<0,01$).
- Surplusul de masă corporală în HC determină creşteri mai importante de STH ($p<0,01$) şi scăderea ACTH ($p<0,05$).
- Nivelul STH a fost mai crescut în HC decât în hepatopatii ($p<0,01$), iar ACTH mai înalt în HC decât în ciroza hepatică ($p<0,01$).
- În hepatitele cronice se atestă tendinţa de creştere a nivelului prolactinei, comparativ cu lotul martor.
- Cele mai importante creşteri ale nivelului prolactinei s-au determinat în grupul nr. 1 de pacienţi, cu vârsta mai mare de 40 ani ($p<0,01$) şi supraponderali ($p<0,05$).
- În HC, valorile prolactinei au fost mai scăzute comparativ cu ciroza hepatică ($p<0,01$) şi cu hepatopatiile ($p<0,01$).
- Concentraţia FSH şi LH în hepatitele cronice a fost mai înaltă decât la persoanele sănătoase ($p<0,01$) şi ($p<0,01$).
- Femeile cu HC au înregistrat valori ale FSH ($p<0,01$) şi LH ($p<0,01$) mai crescute versus bărbaţii.
- Hormonii FSH şi LH au prezentat niveluri mai înalte printre pacienţii cu HC cu vârsta mai mare de 40 de ani, comparativ cu pacienţii mai tineri ($p<0,01$) şi ($p<0,01$). La bolnavii cu HC supraponderali concentraţia LH a fost mai mare comparativ cu bolnavii cu HC normoponderali.
- În steatoza hepatică, concentraţia LH s-a determinat la valori mai scăzute ($p<0,01$) versus bolnavii cu HC.
- În hepatitele cronice s-a apreciat tendinţa de scădere a nivelului coriogoninei comparativ cu persoanele sănătoase. Scăderea nivelului coriogoninei a fost mai însemnată la femeile din grupul nr. 1 ($p<0,05$) şi la persoanele cu surplus de masă corporală ($p<0,01$).
- Analiza comparativă a valorilor coriogoninei în HC, comparativ cu alte BCDF, a pus în evidenţă scăderea acestui parametru în ciroză ($p<0,01$) şi în steatoza hepatică ($p<0,01$).

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron):

- În hepatite cronice, la femei nivelul progesteronului este mai înalt în comparaţie cu bărbaţii ($p<0,01$).
- La pacienţii de sex masculin cu hepatite cronice concentraţia testosteronului este mai mare versus indicele hormonului la femei ($p<0,01$).
- La bolnavii supraponderali cu hepatite cronice de sex masculin nivelul testosteronului este mai înalt decât la pacienţii normoponderali ($p<0,01$).
- La pacienţii cu hepatite cronice de sex feminin nivelul progesteronului şi testosteronului a fost mai mare decât în hepatopatii ($p<0,01$), ($p<0,01$).
- La bărbaţii cu hepatite cronice, concentraţia testosteronului a fost ridicată ($p<0,01$), iar a progesteronului şi estradiolului mai scăzută ($p<0,01$; $p<0,01$), în comparaţie cu datele corespunzătoare la bolnavii cu hepatopatii.
- La pacienţii cu hepatite cronice de sex feminin nivelul testosteronului a fost mai mare decât în steatoza hepatică ($p<0,01$).
- La bărbaţii cu hepatite cronice a fost estimată diminuarea nivelului progesteronului ($p<0,01$) concomitent cu majorarea nivelului estradiolului şi testosteronului în comparaţie cu bolnavii cu steatoză hepatică ($p<0,01$; $p<0,01$).

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron):

- Concentraţia cortizolului a fost mai crescută în HC decât la persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$).
- Cele mai înalte valori de cortizol s-au înregistrat la femei ($p<0,01$) şi la persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani ($p<0,01$). La pacienţii normoponderali, nivelul cortizolului a fost mai mare comparativ cu bolnavii supraponderali cu HC ($p<0,01$).
- În grupul de pacienţi cu HC, concentraţia cortizolului a fost mai mare decât în alte BCDF, cu diferenţele cele mai semnificative în grupul cu hepatopatii ($p<0,01$).
- Concentraţia de aldosteron în HC a fost mai crescută comparativ cu lotul martor ($p<0,01$). Cele mai importante creşteri s-au atestat la bărbaţii din grupul nr. 1 şi la pacienţii cu surplus de masă corporală ($p<0,01$).
- Comparativ cu steatoza ($p<0,01$) şi cu ciroza hepatică ($p<0,01$), în hepatitele cronice valorile aldosteronului au fost mai scăzute.

Hormonii care reglează şi reflectă funcţia glandei tiroide (TSH, T_3, T_4):

- În HC s-au determinat concentraţii de T3 mai mari comparativ cu indicele similar din lotul martor ($p<0,05$), concomitent cu scăderea concentraţiei de T4 ($p<0,05$).
- Creşterea T3 în HC a fost mai evidentă la femei, iar scăderea T4 – la bărbaţii acestui grup.
- La pacienţii cu vârsta mai mare de 40 ani au fost mai evidente creşterile concentraţiei T3 ($p<0,01$) şi scăderea concentraţiei T4 ($p<0,05$).
- Comparativ cu alte BCDF, concentraţia T3 în HC a fost mai înaltă decât în hepatopatii ($p<0,01$), steatoză ($p<0,01$) şi ciroza hepatică ($p<0,01$). Concentraţia T4 în HC a înregistrat valori mai scăzute, comparativ cu hepatopatiile ($p<0,01$) şi ciroza hepatică ($p<0,01$).
- Pentru interpretarea adecvată a profilului tireotrop în HC este necesară aprecierea concomitentă a T3, T4 şi TSH.

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR):

- În hepatitele cronice, valorile glicemiei au fost mai crescute decât la persoanele sănătoase ($p<0,01$) şi cu ciroză hepatică.
- La bolnavii cu hepatite cronice, valorile insulinei, peptidului-C şi HOMA-IR au depăşit parametrii apreciaţi în grupul de comparaţie ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$). Concentraţia insulinei şi indicelui HOMA au fost mai ridicate în hepatitele cronice decât în hepatopatii şi ciroza hepatică ($p<0,01$; $p<0,01$).
- Concentraţia peptidului-C a fost mai crescută în hepatitele cronice comparativ cu steatoza hepatică ($p<0,01$).
- La bărbaţii cu hepatite cronice s-au înregistrat valori ale peptidului-C mai ridicate comparativ cu femeile din acest grup ($p<0,01$).
- La bolnavii cu hepatite cronice şi supraponderali s-au înregistrat valori mai crescute ale glicemiei, insulinei, peptidului-C şi HOMA-IR, comparativ cu bolnavii cu hepatite cronice normoponderali ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$).
- În hepatitele cronice, glicemia a fost mai ridicată comparativ cu bolile endocrine ($p<0,01$).
- Concentraţia în sânge a insulinei în hepatitele cronice a depăşit valorile din bolile endocrine ($p<0,01$).
- Indicele de insulinorezistenţă HOMA a fost mai crescut în hepatitele cronice versus bolile endocrine ($p<0,01$).
- La bolnavii cu hepatite cronice, concentraţia peptidului-C a fost mai ridicată comparativ cu patologiile endocrine ($p<0,01$).

7.2 Caracteristica profilului hormonal în hepatopatii *(grupul nr.2)*

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina):

- În hepatopatii a fost determinată scăderea concentrației somatotropinei în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,05$).
- La pacienții din grupul nr. 2 cu obezitate nivelul STH a fost mai scăzut versus persoanele cu masă corporală normală sau scăzută ($p<0,01$).
- În hepatopatii s-au apreciat valori ale STH mai scăzute decât în hepatitele cronice ($p<0,01$) și bolile endocrine ($p<0,01$).
- Nivelul ACTH a fost mai crescut la pacienții cu hepatopatii în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$). Concentrația ACTH în grupul nr. 2 a fost mai înaltă la persoanele normoponderale față de cele supraponderale ($p<0,01$).
- Valorile ACTH au fost mai crescute în hepatopatii, în comparație cu ciroza hepatică ($p<0,01$).
- La pacienții cu hepatopatii media de grup a concentrației prolactinei a fost mai mare decât în lotul martor ($p<0,05$).
- Bărbații cu hepatopatii au avut un nivel de prolactină mai crescut, comparativ cu femeile ($p<0,01$).
- Pacienții cu hepatopatii cu exces de masă corporală au avut concentrații de prolactină mai scăzute decât pacienții normoponderali ($p<0,01$).
- Concentrația prolactinei în grupul cu hepatopatii a fost mai crescută decât în hepatitele cronice ($p<0,01$), steatoza hepatică ($p<0,05$), dar mai scăzută decât în ciroza hepatică ($p<0,01$).
- Analiza comparativă a prolactinei în hepatopatii a arătat creşterea semnificativă a concentrației acesteia în patologiile extrahepatice ($p<0,01$).
- Nivelul hormonilor FSH și LH a fost mai crescut în hepatopatii, comparativ cu lotul martor ($p<0,01$, $p<0,01$).
- La femeile cu hepatopatii s-au înregistrat concentrații ale FSH și LH mai înalte decât la bărbații cu aceleași patologii ($p<0,01$, $p<0,01$).
- Creșterile conținutului FSH și LH sunt mai evidente la pacienții cu hepatopatii mai tineri de 40 de ani ($p<0,01$, $p<0,01$).
- Nivelul LH a înregistrat o tendință de scădere în hepatopatii comparativ cu hepatitele cronice și ciroza hepatică. Concentrația LH în hepatopatii a prezentat valori mai crescute decât în steatoza hepatică, dar mai scăzute decât în ciroza hepatică ($p<0,01$).

- În hepatopatii concentrația coriogoninei prezintă o tendință de scădere față de persoanele sănătoase din lotul martor. Aceste modificări au fost mai semnificative la pacienții cu vârsta mai mare de 40 de ani ($p<0,05$).
- Concentrația coriogoninei a fost în creștere în hepatopatii versus steatoza hepatică ($p<0,01$) și ciroza hepatică ($p<0,01$).
- Valorile coriogoninei în hepatopatii au fost mai scăzute decât în bolile endocrine ($p<0,01$).

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron):

- În hepatopatii au fost înregistrate niveluri de progesteron mai scăzute, comparativ cu lotul martor ($p<0,01$).
- Femeile cu hepatopatii au avut concentrații de progesteron mai înalte decât bărbații din același grup ($p<0,01$).
- Creșterea progesteronului la pacienții cu hepatopatii s-a asociat cu vârsta mai mare de 40 ani ($p<0,05$) și lipsa obezității ($p<0,01$).
- Media de grup a concentrației de progesteron în hepatopatii a fost mai joasă, comparativ cu indicele similar în steatoza hepatică ($p<0,01$) și ciroza hepatică ($p<0,05$).
- Scăderea progesteronului în hepatopatii, comparativ cu steatoza hepatică, s-a înregistrat atât la femei ($p<0,01$), cât și la bărbați ($p<0,01$).
- Femeile cu hepatopatii au avut valori ale progesteronului mai scăzute decât femeile cu hepatite cronice ($p<0,01$).
- La bărbații cu hepatopatii s-au determinat concentrații de progesteron mai crescute decât la bărbații cu hepatite cronice ($p<0,01$).
- Niveluri de estradiol mai scăzute s-au înregistrat la femeile cu hepatopatii comparativ cu bărbații din același grup ($p<0,01$).
- Estradiolul a fost mai crescut la pacienții din grupul nr. 2 cu obezitate comparativ cu cei normoponderali.
- Bărbații cu hepatopatii au avut concentrații de estradiol semnificativ mai crescute decât bărbații cu hepatite cronice ($p<0,01$) și cei cu steatoză hepatică ($p<0,01$).
- Mediile de grup (indiferent de gen) pentru concentrațiile de estradiol pun în evidență valori mai crescute în hepatopatii versus hepatitele cronice ($p<0,01$) și steatoza hepatică ($p<0,01$), dar mai scăzute decât în ciroza hepatică ($p<0,01$).
- Concentrația de testosteron în mediu pe grup (indiferent de gen), în hepatopatii a fost mai scăzută decât la peroanele sănătoase ($p<0,01$). Femeile din grupul nr. 2 au avut testosteronul mai scăzut decât bărbații ($p<0,01$).

- Scăderea testosteronului în grupul cu hepatopatii a fost mai evidentă decât în hepatitele cronice ($p<0,01$). Femeile cu hepatopatii au avut valori ale testosteronului mai scăzute decât femeile cu hepatite cronice ($p<0,01$).
- Bărbaţii cu hepatopatii au înregistrat concentraţii de testosteron mai crescute comparativ cu bărbaţii cu steatoză hepatică ($p<0,01$).

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron):

- În hepatopatii a fost stabilită tendinţa de creştere a cortizolului faţă de persoanele sănătoase din lotul martor. Cele mai exprimate creşteri s-au înregistrat la femei ($p<0,05$), la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 ani ($p<0,01$) şi la persoanele normoponderale ($p<0,01$).
- Analiza comparativă a cortizolului între grupuri a pus în evidenţă scăderea nivelului în hepatitele cronice ($p<0,01$) şi bolile endocrine ($p<0,01$).
- Aldosteronul a înregistrat valori mai crescute în grupul cu hepatopatii, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$). Modificările au fost mai exprimate la femei ($p<0,01$).
- Concentraţia aldosteronului a înregistrat o scădere la bolnavii cu steatoză hepatică ($p<0,01$).

Hormonii care reglează şi reflectă funcţia glandei tiroidă (TSH, T_3, T_4):

- În hepatopatii s-au determinat valori mai scăzute ale T3 ($p<0,01$) şi TSH ($p<0,05$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor. La pacienţii mai tineri de 40 ani nivelul TSH a fost mai scăzut ($p<0,01$) decât la bolnavii cu hepatopatii mai în vârstă.
- Un nivel mai scăzut al T3 şi T4 a fost înregistrat în hepatopatii versus hepatitele cronice ($p<001$; $p<0,01$) şi steatoza hepatică ($p<001$; $p<0,05$).
- La bolnavii cu hepatopatii nivelul TSH a depăşit semnificativ valorile în ciroza hepatică.
- În grupul cu hepatopatii s-a determinat scăderea nivelului TSH versus grupul cu patologie endocrină ($p<0,01$).
- La pacienţii cu hepatopatii a fost înregistrată o concentraţie mai joasă a hormonului T3 în comparaţie cu bolile endocrine ($p<0,01$).
- În hepatopatii au fost atestate modificări distinctive ale statutului tiroidian faţă de alte BCDF şi patologii endocrine extrahepatice.

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR):

- În hepatopatii s-au determinat valori glicemice mai ridicate în comparaţie cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$) şi cu bolnavii cu ciroză hepatică ($p<0,01$).
- Concentraţia insulinei în sânge la bolnavii cu hepatopatii a depăşit valorile apreciate în grupul de comparaţie ($p<0,01$), dar a fost mai scăzută decât în hepatitele cronice ($p<0,01$).
- Indicele de insulinorezistenţă HOMA în hepatopatii a fost veridic mai crescut decât la persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$), grupul de comparaţie ($p<0,01$) şi cei cu ciroză hepatică ($p<0,01$). HOMA-IR a fost mai scăzut în hepatopatii comparativ cu hepatitele cronice ($p<0,01$) şi steatoza hepatică ($p<0,01$).
- La pacienţii cu hepatopatii concentraţia peptidului-C a fost mai ridicată comparativ cu lotul martor, grupul de comparaţie ($p<0,01$; $p<0,01$) şi cel cu steatoză hepatică ($p<0,01$).
- Valori mai înalte ale HOMA-IR s-au înregistrat la femeile cu hepatopatii în comparaţie cu bărbaţii ($p<0,01$). Peptidul-C a fost mai crescut la bărbaţi decât la femeile din acest grup ($p<0,01$).
- În caz de obezitate, la bolnavii cu hepatopatii s-au apreciat niveluri mai crescute ale HOMA-IR şi peptidului-C comparativ cu persoanele cu masa corporală normală ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).
- Analiza comparată a parametrilor ce caracterizează funcţia endocrină a pancreasului la bolnavii cu hepatopatii a pus în evidenţă creşterea HOMA IR versus patologia endocrină ($p<0,01$).
- În hepatopatii a fost apreciată tendinţa de creştere a nivelului peptidului-C faţă de valorile determinate la pacienţii cu boli endocrine ($p<0,01$).

7.3 Caracteristica profilului hormonal în steatoza hepatică (*grupul nr. 3)*

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina):

- În steatoza hepatică, nivelul FSH a fost mai crescut ($p<0,01$), iar al coriogoninei mai scăzut ($p<0,01$) decât în lotul martor.
- La bolnavii cu ficat gras s-a determinat creşterea concentraţiei de cortizol ($p<0,01$) şi aldosteron ($p<0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase.
- În steatoza hepatică s-a apreciat scăderea concentraţiei de estradiol ($p<0,01$) şi testosteron ($p<0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor.

- La bolnavii grupului nr. 3 s-a determinat scăderea LH versus indicii similari în hepatite cronice ($p<0,05$), hepatopatii ($p<0,05$) şi ciroză hepatică ($p<0,01$).
- În steatoza hepatică a fost atestată scăderea prolactinei versus hepatopatiile ($p<0,05$) şi ciroza hepatică ($p<0,01$).
- Valorile ACTH la bolnavii cu steatoză hepatică au fost mai mari comparativ cu ciroza hepatică ($p<0,01$).

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron):

- În grupul nr. 3 de pacienţi concentraţia de estradiol în sânge a fost mai scăzută decât indicele similar înregistrat în hepatopatii ($p<0,01$) şi în ciroza hepatică ($p<0,01$).
- În steatoza hepatică s-a constatat scăderea concentraţiei de testosteron comparativ cu hepatitele cronice.
- La pacienţii cu ficat gras s-au înregistrat valori de progesteron mai crescute comparativ cu hepatitele cronice ($p<0,01$), hepatopatiile ($p<0,01$), bolile endocrine ($p<0,05$).
- În grupul nr. 3 de bolnavi concentraţia estradiolului a fost mai scăzută decât în grupul cu boli endocrine ($p<0,01$).
- Valorile testosteronului în steatoza hepatică erau mai scăzute decât în bolile endocrine ($p<0,01$).

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron):

- Nivel crescut de cortizol s-a atestat în steatoza hepatică versus hepatopatiile şi bolile extrahepatice endocrine ($p<0,01$).
- În caz de ficat gras s-a determinat creşterea nivelului de aldosteron comparativ cu hepatitele cronice ($p<0,01$), hepatopatiile ($p<0,01$), ciroza hepatică ($p<0,01$) şi patologia endocrină ($p<0,01$).

Hormonii care reglează şi reflectă funcţia glandei tiroide (TSH, T_3, T_4):

- La bolnavii cu steatoză hepatică s-a determinat scăderea nivelului T4 ($p<0,05$) şi TSH ($p<0,05$) versus persoanele sănătoase din lotul martor.
- În steatoza hepatică s-a constatat scăderea nivelului T3 comparativ cu hepatitele cronice ($p<0,05$).
- Nivel mai scăzut ($p<0,01$) de triiodtironină (T3) versus hepatitele cronice şi creşterea nivelului tiroxinei (T4) ($p<0,05$) în steatoza hepatică versus hepatopatiile şi ciroza hepatică ($p<0,05$).

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR):

- În grupul de pacienţi cu steatoză hepatică valorile glicemiei au depăşit valorile la bolnavii cu ciroză hepatică ($p<0,01$).
- Indicele HOMA a fost mai ridicat în steatoza hepatică versus lotul martor şi grupul de comparaţie ($p<0,01$ şi $p<0,01$), cu hepatopatii ($p<0,01$) şi ciroză hepatică ($p<0,01$), dar mai scăzut decât în hepatitele cronice ($p<0,01$).
- În steatoza hepatică nivelul peptidului-C depăşeşte valorile apreciate la persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$) şi în grupul de comparaţie ($p<0,01$), dar este mai scăzut comparativ cu hepatopatiile ($p<0,01$), hepatitele cronice ($p<0,01$) şi ciroza hepatică ($p<0,01$).
- Femeile cu steatoză hepatică au avut valori mai crescute de insulină ($p<0,01$), peptidul-C ($p<0,01$) şi HOMA-IR ($p<0,01$), comparativ cu bărbaţii din acest grup.
- În steatoza hepatică s-au apreciat valori ale glicemiei mai scăzute decât în bolile endocrine ($p<0,01$).
- Indicele HOMA a fost mai crescut în steatoză decât în bolile endocrine ($p<0,01$)
- La pacienţii cu steatoză hepatică concentraţia peptidului-C a fost mai scăzută comparativ cu bolile endocrine.

7.4 Caracteristica profilului hormonal în ciroza hepatică (*grupul nr.4)*

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina, FSH, LH, coriogonina):

- În ciroza hepatică a fost atestată scăderea concentraţiei de ACTH în comparaţie cu persoanele sănătoase ($p<0,01$), cu bolnavii cu hepatite cronice ($p<0,01$), hepatopatii ($p<0,01$), steatoză hepatică ($p<0,01$) şi boli endocrine ($p<0,01$)
- La bolnavii cu ciroză hepatică s-a înregistrat creşterea concentraţiei de prolactină versus hepatitele cronice ($p<0,01$), hepatopatiile ($p<0,05$), steatoza hepatică ($p<0,01$) şi bolile endocrine ($p<0,01$).
- În grupul nr. 4 de bolnavi s-a înregistrat creşterea nivelului FSH şi LH comparativ cu lotul martor ($p<0,05$; $p<0,01$).
- În ciroza hepatică, nivelul LH a fost mai crescut decât în hepatopatii ($p<0,01$), steatoza hepatică ($p<0,01$) şi bolile endocrine ($p<0,01$).
- În ciroza hepatică a fost determinată scăderea concentraţiei de coriogonină comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,01$), cu hepatite cronice ($p<0,01$), hepatopatii ($p<0,01$) şi steatoză hepatică ($p<0,01$).

Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron):

- În ciroza hepatică s-a determinat creşterea concentraţiei de progesteron în comparaţie cu valorile apreciate la pacienţii cu hepatite cronice ($p<0,01$), boli endocrine ($p<0,01$).
- În grupul nr. 4 de pacienţi s-a constatat creşterea concentraţiei de estradiol versus lotul martor şi grupul cu hepatite cronice ($p<0,01$), hepatopatii ($p<0,01$), steatoză hepatică ($p<0,01$) şi boli extrahepatice endocrine ($p<0,05$).
- La pacienţii cu ciroză hepatică s-a înregistrat scăderea concentraţiei de testosteron în comparaţie cu persoanele sănătoase ($p<0,05$) şi bolnavii cu hepatite cronice ($p<0,05$).

Hormonii suprarenalelor (cortizol, aldosteron) şi nucleotidele ciclice (AMP, GMP):

- În ciroza hepatică au fost apreciate valori mai crescute de cortizol ($p<0,05$) comparativ cu lotul martor şi cu hepatopatii ($p<0,01$).
- La pacienţii cu ciroză hepatică a fost diagnosticată creşterea concentraţiei de aldosteron versus lotul martor ($p<0,01$), bolnavii cu hepatite cronice ($p<0,01$) şi cu patologie endocrină ($p<0,01$).

Hormonii care reglează şi reflectă funcţia glandei tiroidă (TSH, T_3, T_4):

- În ciroza hepatică a fost diagnosticată scăderea concentraţiei de T3 şi TSH comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,05$; $p<0,05$).
- La bolnavii cu ciroză hepatică nivelul T3 a fost mai scăzut ($p<0,01$), iar a T4 mai crescut comparativ cu cei cu hepatite cronice ($p<0,01$) şi steatoză hepatică ($p<0,05$).
- În grupul nr. 4 de bolnavi, concentraţia TSH a fost mai scăzută decât în cel cu hepatopatii ($p<0,01$) şi boli endocrine ($p<0,01$).

Hormonii care reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptidul-C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA-IR):

- În ciroza hepatică s-au determinat valori de glicemie mai scăzute decât în lotul martor şi în grupul de comparaţie ($p<0,01$, $p<0,01$), cu hepatopatii ($p<0,01$), hepatite cronice ($p<0,01$) şi steatoză hepatică ($p<0,01$).
- Concentraţia insulinei în sânge s-a determinat mai crescută în ciroza hepatică versus persoanele sănătoase din lotul martor ($p<0,01$) şi grupul de comparaţie ($p<0,01$), dar mai scăzută decât la bolnavii cu hepatite cronice ($p<0,01$).

- La pacienții cu ciroză hepatică indicele HOMA-IR și peptidul-C au fost mai ridicate în comparație cu lotul martor și grupul de comparație ($p<0,01$; $p<0,01$).
- În ciroza hepatică s-a determinat scăderea indicelui HOMA versus hepatopatiile ($p<0,01$), hepatitele cronice ($p<0,01$) și steatoza hepatică ($p<0,01$).
- În grupul de pacienți cu ciroză hepatică prezența surplusului masei corporale s-a asociat cu creșterea nivelului peptidului-C ($p<0,01$) și scăderea concentrației de insulină ($p<0,01$) și a indicelui HOMA ($p<0,01$), comparativ cu pacienții normoponderali.
- În ciroza hepatică, comparativ cu bolile endocrine ($p<0,01$), s-a determinat scăderea valorilor glicemiei.
- În ciroza hepatică indicele HOMA a fost mai crescut decât în bolile endocrine ($p<0,01$).
- În ciroza hepatică s-a apreciat creșterea concentrației peptidului-C comparativ cu bolile endocrine ($p<0,01$).

DISCUŢII

Analiza datelor clinice şi de laborator a 1451 persoane din Republica Moldova a permis depistarea unei prevalenţe înalte a bolilor cronice difuze ale ficatului – la 41.0% (595) din persoanele examinate. Rezultatele obţinute indică că adevărata morbiditate prin patologia hepatică diferă substanţial de informaţia oferită de MS al RM, bazată pe datele rapoartelor statistice. Acest decalaj se explică prin faptul că majoritatea bolnavilor cu HC nu ştiu de prezenţa maladiei, nu se adresează la medic şi nu primesc asistenţa medicală adecvată, ceea ce duce la trecerea bolii în CH, cu apariţia complicaţiilor şi un prognostic nefavorabil.

Printre populaţia sănătoasă a Republicii Moldova numărul bolnavilor cu BCDF este mult mai mare faţă de datele rapoartelor oficiale prezentate de ministerul Sănătăţii. Pentru diagnosticarea la timp a BCDF este necesară o vigilenţă permanentă nu doar din partea gastroenterologilor, hepatologilor şi infecţioniştilor, dar, în primul rând, a medicilor din cadrul asistenţei medicale primare, în paralel cu informarea largă a populaţiei privind cauzele BCDF. În cazul unei anamneze agravate (intervenţii chirurgicale, naşteri, donatori, injecţii frecvente, piercing, tatuaj, relaţii sexuale întâmplătoare) este necesară determinarea transaminazelor şi examinarea USG a organelor cavităţii abdominale. Această abordare medico-socială complexă poate reduce morbiditatea prin BCDF, progresarea lor în CH, ceea ce ar permite în viitor micşorarea indicelui mortalităţii prin maladii hepatice în rândurile populaţiei nu doar la nivel naţional, dar şi mondial.

Conform rezultatelor profilului hormonal, nivelul somatotropinei creşte la bolnavii cu HC, comparativ cu persoanele sănătoase. Printre persoanele cu patologie hepatică, nivelul cel mai înalt de somatotropină a fost diagnosticat în caz de hepatită cronică, preponderent la femei, la persoanele trecute de 40 ani şi obeze.

Secreţia hormonului somatotrop este controlată de hipotalamus, unde se produce somatoliberina (stimulator al producerii STH) şi somatostatina (inhibitor al producerii STH). Efectul STH asupra ficatului se manifestă prin stimularea sintezei proteice. În membranele hepatocitelor au fost depistaţi receptori pentru somatotropină, iar cuplarea lor cu STH determină efectele metabolice ale acestui hormon prin sinteza în ficat a somatomedinei (peptide monocatenare A, B, C cu masa de 5000-8000 daltoni). Metabolismul STH are loc în ficat. Acţiunea sa poate fi reprezentată prin următoarea schemă: STH – somatomedine – receptorii somatomedinei – efectele metabolice ale STH [1].

În literatura de specialitate există puţine publicaţii referitor la nivelul STH în bolile hepatice [2]. Statutul catabolic proteic în ciroza hepatică se asociază cu

rezistența severă a hormonului somatotrop, cu nivelurile scăzute ale factorului (IGF)-I, cu concentrații insuficiente ale proteinei de cuplare (*binding protein* (IGFBP)-3). Studiul bolnavilor cu ciroză hepatică [3] și cu hepatite cronice [4] a arătat că creșterea STH este în corelație cu severitatea leziunii hepatice, exprimată prin scăderea albuminemiei. Posibil, în leziunile severe ale ficatului producerea somatomedinei este deficitară și, ca urmare, prin mecanismele de feed-back se intensifică sinteza și secreția STH.

În ultimul timp apar date despre scăderea producerii de somatotropină la persoanele obeze, cu sindrom metabolic, dislipidemie, insulinorezistență, steatoză hepatică [5]. Se presupune că dereglările concentrației STH în hepatitele cronice, depistate în cercetarea noastră, prezintă un mecanism compensator, care contribuie la sinteza proteinelor în hepatocitele afectate. La anumite etape acest proces compensator capătă caracter exagerat și contribuie la un surplus de masă corporală și insulinorezistență. În studiul nostru indicele HOMA-IR a fost mai crescut la pacienții cu hepatite cronice comparativ cu alte forme de BCDF. Pe măsura evoluției patologiei hepatice apare epuizarea secreției STH cu dereglarea ulterioară a funcției de sinteză în hepatocite. Această presupunere este confirmată de scăderea protrombinei și albuminei la pacienții cu manifestări hepatice mai severe.

La pacienții cu hepatite cronice au fost determinate dereglări în metabolismul prolactinei cu tendința de creștere, comparativ cu lotul martor. La pacienții cu hepatopatii nivelul prolactinei a fost veridic mai mare în comparație cu persoanele sănătoase cu o creștere semnificativă versus hepatitele cronice ($p<0,01$), hepatopatiile ($p<0,01$), steatoza hepatică ($p<0,01$) și bolile extrahepatice endocrine ($p<0,01$). A fost observată influența masei corporale excesive, a vârstei mai mari de 40 ani asupra creșterii concentrației de prolactină în grupul de pacienți cu hepatite cronice.

Dintre hormonii hipofizari, un rol special a avut studierea prolactinei la bolnavii cu hepatite cronice. Prolactina este un hormon indispensabil în realizarea funcției reproductive, exercitând și efecte imunostimulatorii (creșterea nivelului de interleukine proinflamatorii, în special a IL-6) [6]. Prolactina contribuie la scăderea captării acizilor biliari liberi, glucozei de către adipocite, intervenind în metabolismul țesutului lipidic [7; 8]. Capacitatea prolactinei de a interacționa cu insulina la nivelul adipocitelor explică apariția insulinorezistenței periferice [9].

Surplusul de masă corporală în HC, creșterea indicelui HOMA-IR, apreciată în studiul prezentat sunt determinate de acțiunea prolactinei (concomitent cu STH) asupra celulelor adipoase [10].

Majoritatea cercetătorilor au studiat nivelul prolactinei în patologia ficatului în stadiile avansate ale procesului patologic în ficat [Ress C., 2014;], mai puţin la pacienţii cu hepatite cronice virale. Există opinia că prolactina afectează excreţia bilei [11].

Hiperprolactinemia prezintă un dezechilibru endocrin frecvent, cu efecte distructive asupra sistemului reproductiv şi metabolismului osos. În baza studiilor existente, cirozele hepatice au fost incluse în lista cauzelor hiperprolactinemiei, iar mecanismele acesteia nu au fost identificate pe deplin. Recent au apărut informaţii contradictorii. Ress C., et al. [12] au demonstrat că nivelurile prolactinei au fost aceleaşi la pacienţii cu ciroze hepatice de etiologie diferită. Savanţii au înaintat teoria că hiperprolactinemia nu este depistată la pacienţii cu ciroze hepatice, fiind mai mult asociată cu influenţa medicamentelor sau prezenţa comorbidităţilor, care pot cauza hiperprolactinemie. Datele obţinute în studiul nostru confirmă ipoteza lui Ress C. et al., hiperprolactinemia fiind înregistrată la persoane cu hepatopatii aparent sănătoase, care nu au utilizat tratament medicamentos.

Sistemul ACTH – cortizol trebuie interpretat în complex, deoarece efectele metabolice principale ale corticotropinei se manifestă prin acţiunea stimulatorie asupra secreţiei de glucocorticoizi, în primul rând a cortizolului. Pe suprafaţa celulelor suprarenalelor sunt situaţi receptori specifici cu afinitate crescută pentru ACTH [1; 13,].

În prezent este dovedit rolul corticotropinei în reacţiile de adaptare ale omului ca răspuns la factorii nefavorabili ai mediului, inclusiv stresul [14]. ACTH stimulează regenerarea ţesuturilor, inclusiv ale ficatului, în caz de hepatite toxice. Corticotropina participă, de asemenea, la stimularea reacţiilor imune [5]. Bolile cronice difuze ale ficatului, inclusiv hepatitele cronice de etiologie virală, reprezintă situaţii de stres continuu nerezolvat (în lipsa tratamentului antiviral adecvat). Însă cercetări ale nivelului ACTH în patologia hepatică sunt puţine

Rezultatele studiului efectuat demonstrează creşterea nivelului hormonului corticotrop în hepatitele cronice şi hepatopatii în comparaţie cu persoanele grupului martor ($p<0,01$), ($p<0,01$), cu o scădere veridică la pacienţii cu ciroză hepatică ($p<0,01$), sugerând o reacţie neuniformă a acestui hormon la stresul legat cu o patologie cronică îndelungată.

Concentraţia cortizolului a fost mai crescută la bolnavii cu steatoză hepatică comparativ cu loturile martor, cu hepatopatii şi cu patologie extrahepatică endocrină, cu o diferenţa statistic semnificativă ($p<0,01$), ($p<0,01$), ($p<0,01$). Creşterea nivelului cortizolului a fost mai importantă la femei ($p<0,01$) şi la

persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani ($p<0,01$). Datele expuse pledează pentru existenţa dereglărilor hipercortizolemiei în aceste două forme de BCDF în condiţiile afectării mecanismelor de reglare a metabolismului lipidic, condiţionat, posibil, de stresul existent.

În anii 60-90 ai sec. XX au fost publicate numeroase lucrări despre metabolismul cortizolului. Experimentele pe şobolani au demonstrat existenţa legăturii dintre sinteza cortizolului, nivelul lui în sânge şi funcţia hepatică [15]. Gao L., et al [16] au arătat că în hepatitele virale cu evoluţie severă scăderea nivelului de cortizol este mai pronunţată, comparativ cu persoanele sănătoase şi cu pacienţii cu hepatită cronică B cu evoluţie benignă. Au fost emise propuneri de a folosi valorile cortizolului ca indice de prognostic la bolnavii cu evoluţie severă a hepatitei [17; 18; 19]. Datele din literatură pledează în favoarea existenţei interrelaţiilor dintre starea funcţională a ficatului (în diferite maladii) şi nivelul cortizolemiei. În ultimii ani se discută participarea cortizolului în dezvoltarea steatozei hepatice, obezităţii, sindromului metabolic, diabetului zaharat [20]. Acest fenomen este în legătură cu modificările metabolismului lipidic, modificările receptorilor pentru cortizol cu participarea genei HES1 [21;22].

Datele prezentate confirmă că studierea concentraţiei ACTH şi cortizolului în BCDF poate facilita diagnosticarea precoce a disfuncţiei hepatoadrenale cu hiperreacţia acestui sistem care poate duce la dezvoltarea sindromului Cushing, forma subclinică cu hiperproducerea de cortizol. Cantitatea excesivă de cortizol provoacă dezvoltarea steatozei hepatice, întrucât acest hormon asigură depozitarea grăsimilor în ficat. Această informaţie este importantă pentru diagnosticarea precoce a steatozei hepatice incipiente S0-1 şi dezvoltarea insulinorezistenţei la bolnavii cu patologii hepatice diferite.

La toţi pacienţi cu BCDF au fost studiaţi hormonii sexuali: progesteronul, estradiolul şi testosteronul. În studiul nostru, pacienţii cu ciroză hepatică au avut indicele progesteronului şi estradiolului mai înalt comparativ cu cei cu HC ($p<0,01$), hepatopatii ($p<0,01$), steatoză hepatică ($p<0,01$) şi patologii extrahepatice endocrine ($p<0,01$). Nivelurile testosteronului au fost mai scăzute comparativ cu lotul cu HC ($p<0,01$).

În grupul pacienţilor cu ficat gras concentraţiile estradiolului au fost mai scăzute decât la pacienţii cu hepatite cronice ($p<0,01$), hepatopatii ($p<0,01$) şi ciroză hepatică ($p<0,01$).

Feminizarea şi hipogonadismul la bărbaţii cu patologie cronică hepatică şi creşterea incidenţei cancerelor hepatice printre femeile care utilizează preparate

orale contraceptive a trezit un interes clinic în legătura cu ficatul și hormonii sexuali [Johnson P.J. 1984]. Observații clinice variate ridică aceleași întrebări: Care este rolul ficatului în metabolismul steroizilor sexuali? Cum patologia hepatică influențează metabolismul acestor compuși? Care este acțiunea normală a steroizilor sexuali asupra funcției hepatice și cum ea se modifică sub acțiunea hormonilor sexuali endo- și exogeni? Nivelurile joase ale testosteronului, creșterea cantităților de LH și estrogeni se înregistrează mai frecvent la pacienții cu ciroze hepatice, evidențiind rolul patologiei hepatice existente [23]. Majoritatea savanților au concluzionat că creșterea nivelului estradiolului nu este semnificativă pentru a explica feminizarea observată la bărbați. Dacă însă estrogenii crescuți sunt *responsabili*, atunci nu ficatul reprezintă cauza inactivării lor insuficiente, cum a presupus Edmondson [], ci producerea excevă de estrogeni [24, 25].

Unii autori consideră că ficatul reprezintă țesutul-țintă pentru hormonii sexuali. Dovezile au apărut inițial în urma observării activității enzimelor, ce metabolizează steroizii și preparatele medicamentoase, și a concentrației serice diferite a unor proteine hepatice la bărbați și la femei [26]. Modelul acceptat al acțiunii steroizilor sexuali este că hormonul steroid se leagă în primul rând cu proteina citoplasmatică solubilă, așa-numitul "steroid-receptor", după difuzia pasivă prin membrana celulară. Estradiolul și progesteronul pot exercita acțiunea lor direct asupra microzomilor hepatici, unde locurile de legare, specifice acestor steroizi, au fost demonstrate în experimentul pe șobolani [27; 28].

Norstedt G., 1982, a arătat că leziunile în regiunea hipotalamo-pituitară sunt cauzate de feminizarea metabolismului steroizilor hepatici la șobolanii de sex masculin și prezintă dovadă că somatotropina ar putea fi mediator central neuroendocrin a diferitor gene [29].

În urma analizei funcției glandei tiroide în bolile ficatului s-au înregistrat rezultate neomogene ale testării hormonilor T_3, T_4, TSH în diverse maladii hepatice cronice. Analiza indicilor statutului tiroidian la pacienții cu HC a pus în evidență creșterea concentrației triiodtironinei în comparație cu T3 în lotul martor, fiind semnificativ mai scăzut în steatoza hepatică ($p<0,01$) și ciroza hepatică. Nivelul TSH a fost mai scăzut ($p<0,01$) comparativ cu hepatopatiile și patologiile extrahepatice endocrine ($p<0,01$). A fost evidențiată creșterea T4 versus hepatitele cronice ($p<0,01$) și steatoza hepatică ($p<0,01$).

În mai multe publicații găsim explicații ale rezultatelor obținute de noi. Se presupune că modificarea nivelurilor hormonilor T_3 și T_4 depinde de activitatea deiodinazelor I, III. Rolul ficatului în metabolismul hormonilor tiroidieni include

nu doar participarea la procesele de deiodare cu transformarea reversibilă a formelor active şi neactive, dar şi funcţii specifice de transport şi metabolice [1]. Ficatul sintetizează proteine specifice ligande de hormonii tiroidieni lipofili. Circa 99% din hormonii tiroidieni circulă în stare cuplată cu globulina tiroxin-ligandă, cu prealbumina şi albumina tiroxin-ligandă. Activitate biologică au numai formele libere de T_3 şi T_4. Nivelul lor este, de obicei, constant, astfel ţesuturile sunt supuse acţiunii concentraţiilor constante de hormoni tiroidieni. În ser este menţinut un echilibru dintre hormonii tiroidieni liberi şi cei cuplaţi cu proteinele.

Există patologii, în afara celor primare tiroidiene, manifestate prin „sindromul uscat de eutiroidie" care reprezintă un mecanism de adaptare la condiţiile unei patologii cronice prin scăderea nivelului bazal al metabolismului hormonilor tiroidieni în celule. Totuşi, în cercetarea prezentată, nu am obţinut date care să confirme prezenţa acestui sindrom la pacienţii cu hepatite cronice. Devierile profilului hormonal tiroidian, determinate de noi, posibil au la bază mai multe mecanisme: tulburarea sintezei globulinei tiroxin-ligande, modificarea activităţii sistemelor enzimatice D1 şi D3, accelerarea metabolismului în ficat şi a transportului prin membrana hepatocitară, ceea ce condiţionează prevalarea în ser a hormonului T_3 activ. Nu se exclude şi implicarea zonei hipotalamo-hipofizare prin secreţia de TSH. Este posibilă influenţa altor hormoni, în special, a cortizolului, nivelul căruia a fost crescut la pacienţii cu HC. Secreţia TSH poate fi inhibată nu numai de hormonii tiroidieni, dar şi de cortizol.

Concentraţia scăzută de T_3 total şi T_3 liber reflectă hipofuncţia tiroidiană, situaţie favorabilă generată de mecanismele compensatorii care au ca scop scăderea vitezei metabolismului bazal în hepatocite şi păstrarea rezervelor de proteine. A fost demonstrat că patologia tiroidiană primară cu hipofuncţia tiroidei la un pacient cu ciroză hepatică se caracterizează prin ameliorarea probelor funcţionale hepatice şi încetinirea progresării bolii [30].

Așadar, statutul tiroidian comportă modificări variate în patologiile cronice hepatice din cauza implicării de mecanisme diverse. Modificările concentraţiei TSH şi a hormonilor tiroidieni în bolile primar non-tiroidiene sunt reversibile [31]. Aceste dishormonoze tiroidiene au fost manifestări ale mai multor boli somatice şi nu necesită tratament specific cu hormoni tiroidieni, administrarea lor putând împiedica regresia naturală a sindromului tiroidian în bolile non-tiroidiene. [32]

Pentru diagnosticarea precoce a tulburărilor statutului tiroidian în BCDF, testarea doar a unui hormon TSH este insuficientă, fiind necesară aprecierea

concentrațiilor serice de T_3, T_4. Depistarea modificărilor în profilul acestor hormoni necesită observarea în dinamică a concentrației lor de către specialistul endocrinolog.

Toți pacienții cu BCDF au fost examinați pentru determinarea valorilor glicemiei, insulinemiei, peptidului-C, indicelui HOMA-IR, care reflectă starea de insulinorezistență. În hepatitele cronice a fost determinată creșterea concentrației de glucoză mai accentuată decât în ciroza hepatică. Cele mai crescute valori ale insulinei au fost atestate la pacienții cu hepatite cronice. HOMA-IR a înregistrat valori maxime în hepatitele cronice ($p<0,01$), iar la persoanele cu steatoză hepatică ($p<0,01$) mai mari comparativ cu lotul cu hepatopatii ($p<0,01$). În ciroza hepatică acest indice a fost cel mai scăzut ($p<0,01$) comparativ cu alte forme BCDF, dar nu cu lotul martor.

În grupele de pacienți cu hepatite cronice, HOMA-IR a fost mai mare la persoanele supraponderale versus bolnavii normoponderali. Peptidul-C în steatoza hepatică a fost veridic mai scăzut decât în hepatopatii ($p<0,01$), hepatitele cronice ($p<0,01$) și cirozele hepatice ($p<0,01$)

Cum se explică hiperinsulinemia și insulinorezistența la bolnavii cu hepatite cronice? Ficatul este implicat în realizarea efectelor multiple ale insulinei. În primul rând, insulina asigură transportul spre spațiul intracelular al glucozei, aminoacizilor, Ca, K, Mg; asigură metabolismul glucozei, sinteza glicogenului, proteinelor, trigliceridelor. Concomitent, insulina inhibă glicogenoliza, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza, sinteza ureei și corpilor cetonici. Rolul central în realizarea acestor procese revine ficatului. Cercetări recente ale valorilor insulinei în bolile ficatului [33; 34] au arătat creșterea concentrației bazale (à jeun) de insulină în hepatitele cronice, dar cu reacție modificată după stimularea *per os* cu glucoză. Mecanismele hiperinsulinemiei și insulinorezistenței, determinate în hepatite cronice, inclusiv virale, sunt complexe și au multe aspecte. Hiperinsulinemia poate avea caracter adaptogen (în hepatitele cronice), necesar pentru regenerarea hepatocitelor, care contribuie la evoluția mai favorabilă a bolii. Sub alt aspect, în patologia ficatului este posibilă accelerarea/încetinirea degradării insulinei în ficat de către enzime (glutation-insulin-transhidrogenaza, enzimă proteolitică specifică). În unele studii s-a depistat scăderea intensității ciclului pentazic (în hepatita cronică și în ciroza hepatică) ca una dintre cauzele hiperinsulinemiei [33]. În ciroza hepatică insulina poate pătrunde în circulație, evitând ficatul. Un rol important în dezvoltarea hiperinsulinemiei la bolnavii cu hepatite cronice se atribuie rezistenței periferice la insulină a țesuturilor muscular

şi adipos. Se vor lua în considerare şi hormonii antiinsulinici, în special corticotropina, cortizolul, somatotropina, glucagonul [34], depistaţi în concentraţii ridicate în hepatita cronică. În grupurile de pacienţi cu hepatite cronice virale B şi C are importanţă şi dereglarea metabolismului lipidic.

Peptidul-C este un fragment polipeptidic, care se detaşează de la molecula proinsulinei în procesul formării insulinei. Este eliberat în sânge în cantităţi echimolare cu insulina, aproape că nu se metabolizează în ficat şi este excretat pe cale renală [35]. Datele despre nivelul peptidului-C în sângele bolnavilor cu patologie hepatică sunt insuficiente şi contradictorii. Unii cercetători [36; 34] menţionează creşterea valorilor peptidului-C în hepatitele cronice, pe când alţii [37] au înregistrat concentraţii bazale normale în hepatita cronică şi scăderea în ciroza hepatică. În opinia noastră, scăderea relativă a concentraţiei peptidului-C în steatoză, comparativ cu alte grupe de BCDF, apreciată concomitent cu indicele HOMA-IR crescut, este determinată de o producere joasă a peptidului-C (insulinei) în insulinorezistenţa periferică. Persistenţa insulinorezistenţei în hepatitele cronice contribuie la progresarea bolii [38].

Glucagonul produs de celulele α pancreatice este cel mai important hormon contrainsular. El participă la reglarea glicemiei: activează glicogenoliza, stimulează gluconeogeneza în ficat [1].

Un număr limitat de studii au determinat hiperglucagonemia la bolnavii cu CH şi HC [4; 34; 39]. Acest fenomen este diferit la bolnavii hepatici şi depinde de gravitatea bolii. În ciroza hepatică se dezvoltă insuficienţa degradării glucagonului în ficat în urma funcţionării anastomozelor porto-cavale. La pacienţii cu HC, cauza creşterii nivelului glucagonului poate fi scăderea sensibilităţii hepatocitelor la glucagon. Un alt mecanism, care explică hiperglucagonemia, este, posibil, dependenţa de hiperinsulinemie şi disbalanţa aminoacizilor, creşterea nivelului triptofanului, alaninei şi tirozinei (stimulatori puternici ai secreţiei glucagonului). Un rol important în majorarea nivelului glucagonului în HC are şi insulinorezistenţa, care simulează glicogenoliza şi gluconeogeneză. Graţie efectului contrainsular al glucagonului, activitatea ciclului pentozic al metabolismului glucozei scade, ceea ce la rândul său accentuează insulinorezistenţa. Conform opiniei noastre, majorarea conţinutului de glucagon în HC, îndeosebi la vârstnici, la obezi sau la bolnavii de gen feminin, poate avea caracter compensator, cu ameliorarea circulaţiei hepatice şi accelerarea proceselor de regenerare în ficat. Între nivelul hormonilor şi unele enzime există interrelaţii reciproce.

Astfel, nivelul modificat al insulinei, peptidului-C, glucagonului, hormonilor

tropihipofizari (TSH, ACTH, prolactină), suprarenali (cortizol), tiroidieni (T_3, T_4) la prima etapă au un rol adaptiv la persoanele cu hepatite cronice. În timp pot deveni însă factori ce favorizează progresarea mai rapidă a hepatitelor cronice.

Concluzii:

1. La examinarea a 1451 de persoane din diverse regiuni ale Republicii Moldova, maladii cronice ale ficatului au fost depistate la un număr impunător – 41,0 % (595).
2. Printre bolnavii cu boli cronice difuze ale ficatului predominau cei cu hepatopatii – 51,60% şi hepatite cronice – 26,72%. Mai rar a fost diagnosticată steatoza hepatică – 18,32% şi ciroza hepatică – 3,36%.
3. A fost stabilită relaţia dintre frecvenţa şi caracterul patologiei hepatice depistate şi genul, vârsta şi masa corporală a bolnavilor. Printre bărbaţii cu BCDF predominau hepatitele cronice. La persoanele examinate cu vârsta mai mare de 40 ani mai frecvent au fost diagnosticate hepatopatiile. În grupul de bolnavi cu BCDF şi supraponderali steatoza hepatică era depistată mai frecvent comparativ cu persoanele normoponderale.

Bibliografie

1. Guyton A.C, Hall John E. Hormonii corticosuprarenalieni. Fiziologie a omului. Ediţia a 11a. Editura Medicală Callisto, Bucureşti, 2007, p. 944-959.
2. Bucuvalas J.C., Horn J.A., Chernausek S.D. Resistance to growth hormone in children with chronic liver disease. *Pediatr Transplant.* 1997 Aug;1(1):73-9.
3. Donaghy A., Ross R., Wicks C., Hughes S.C., Holly J., Gimson A., Williams R. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: a pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology.* 1997 Nov;113(5):1617-22.
4. Окороков А.Н. Секреция инсулина, соматотропного гормона и функциональное состояние соединительной ткани у больных хроническими гепатитами и циррозом печени. *Тер. арх.*, 1984, Т.56, №2, стр.67-71.
5. Thais de Castro Barboasa, Jose'Edgar Nicoletti de Carvalho, Leonice Lourenço Poyares, Sikvana Bordin, Ubiratan Fabres Machado, Maria Tereza Nunes. Potential role of growth hormone in impairment of insulin signaling in skeletal muscle, adipose tissue, and liver of rats chronically treated with arginine. *J. Clin. End and Metabol*, 2008; 1487.
6. Picco P1, Gattorno M, Buoncompagni A, Facchetti P, Rossi G, Pistoia V. Prolactin and interleukin 6 in prepubertal girls with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 1998 Feb;25(2):347-51.
7. Edilberto A., Rocha Filho, José C Lima, João S Pinho Neto, and Ulisses Montarroyos. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Reprod Health.* 2011; 8: 2. Published online 2011 Jan 17. doi: 10.1186/1742-4755-8-2 PMCID: PMC3033240

8. Katja Linher-Melville, Stephanie Zantinge, Toran Sanli, Hertzel Gerstein, Theodoros Tsakiridis, Gurmit Singh. Establishing a relationship between prolactin and altered fatty acid β-Oxidation via carnitine palmitoyl transferase 1 in breast cancer cells. *BMC Cancer*. 2011; Published online 2011 Feb 4. doi: 10.1186/1471-2407-11-56. PMCID: PMC3041778
9. Park S., Kim D.S., Daily J.W., Kim S.H. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2011; 27: 564-574.
10. Nilsson L., Binart N., Bohlooly Y., et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331: 1120-1126.
11. Кушнарева Н.С. Регуляция экскреторной функции печени крыс при холестазе: роль пролактина. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Москва, 2009, 32 стр.
12. Ress C., Maeser P.A., Tschoner A., Loacker L., Salzmann K., Staudacher G, Melmer A., Zoller H., Vogel W., Griesmacher A., Tilg H., Graziadei I., Kaser S. Serum prolactin in advanced chronic liver disease. *Horm Metab Res*. 2014 Oct;46(11):800-3. doi: 10.1055/s-0034-1375612. Epub 2014 May 9.
13. Тепперман Д., Тепперман Х. АКТГ и глюкокортикоиды надпочечников. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва, Мир, 1989, стр. 317-370.
14. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiocological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological action. *Endocrine Rev*, 1984; 5: 25-44.
15. Shoji Suga, Hidetoshi Makata, Ta Kihiko Mizuno, Yoshiaki Kato. Relationship bet ween liver aminotransferase activity and adrenal cortical hormone metabolism in tumor bearing rats. *Cancer Research*, 1970; 30: 1137-1141.
16. Gao L., Wang K., Wang J.F., Zhang Z.G., Fan Y.C., Ge J., Cai S. Descreased expression of serum cortisol in patients with severe hepatitis (Article in Chinese). Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010; feb:24(1): 36-8.
17. Toniutto P., Fabris C., Fimolo E. et al. Prevalence and risk factors delayed adrenal insufficiency after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2008; 14(7): 1014-1019.
18. Graupera J., Hernandez-Gea V., Rodriguez J., et al. Incidence and prognostic significance of relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with severe variceal bleeding (abstract). *Hepatology*, 2011; 121A-319A.
19. Stanciu C., Camelia Cojocariu, Chiriac S., Anca Trifan. Adrenal insufficiency in liver cirrhosis. *Romanian Journal of Hepatology*. The XXIII National Congress of Hepatology. The Third Romanian –French Hepatology Meeting. The Fourth Balkan Hepatology Course. 2012, 9-11 October year 9, vol 9 N1, p.61-62
20. Andrew R., Westerbacka J., Wahren J.Y., et al. The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes*. 2005; 54: 1364-1370.
21. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insuffiaency in critically ill adult patients consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med*. 2008; 36(6):1937-1949.
22. Ulrike Lemke, Anja Krones-Herzig, Mauricio Berriel Diaz, Prachiti Narvekar, Anja Ziegler et al. The glucocorticoid Receptor controls hepatic dyslipidemia trough Hes1. *Cell Metabolism*, 2008; 8(3):212 doi:101016/j.cmet 2008.08.06.
23. Valimaki M.M., Salaspuro MM., Harkonen M., Ylikahi R. Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics. *Clinical Endocrin*. 1982 (17). p.469-477.
24. Gordon G. G., Olivo J., Rafii I., Southern A. I. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J of Clin Endocrin and Metab*. 1975 (40). p.1010-1026.

25. Baker H.W.G., Burger H.G., Kretser D.M., Dulmanis A., HudsonS., O'Connor S., Paulson C.A., et al. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Quarterly J of Medicine.* 1976 (45). 145-178.
26. Yates F.F., herbst A.L., urquhart J. Sex difference in rate of a ring. A reduction of 3-ketosteroids *in vitro* by rat liver. *Endocrinology.* 1958 (63). p.887-902.
27. Drangova R., Feuer G. Progesterone binding by the hepatic endoplasmatic reticulum of the female rat. *J of Steroid Biochem.* 1982 (13). p.629-637.
28. Yamada M., Miyaji H. Binding of sex hormones by male rat liver microsomes. *J of Steroid Biochem.* 1982 (16). p. 437-446
29. Norstedt G., Mode A., Hokfelt P., Eneroth R.F., Ferland L., Labrie F., Gustafsson J.A. Possible role of somatostatin in the regulation of the sexually differentiated steroid metabolismand prolactin receptor in the rat liver. *Endocrinology.* 1983 (113). p. 1076-1090.
30. Liu C., Scherbaum W. A., Schott M., Schinner S. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res,* 2011; 43(6): 417-21.
31. Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A. M., et al. A high normai TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin J Endocrinol* (Oxf), 2010; 72(5): 696-701.
32. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. Quart J Med, 2002; 95(9): 559-569.
33. Kawaguchi T., Yoshida T., Hanada M., Mayeama M., et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol,* 2004; 165: 1499-1508.
34. Dumbrava V.-T., Bolile cronice difuze ale ficatului şi diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator şi instrumentale). Autoreferat de dr.hab.med. Chişinău, 1993, 73 p
35. Wahren J., Ekberg K., and Jornvall H. C-peptide is a bioactive peptide. *Diabetologia,* vol.50, no. 3, pp. 503-509, 2007. View at Publislicher View at Google Scholar View at Scopus.
36. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. *Annal of Hepatology.* 2009; 8(1): Suppl S67-S75.
37. Kumar M., Choudhury A., Manglik N., Hissar S., Rastogi A., Sakhuja P., Sarin S.K. Insulin resistance in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104(1):76-82. doi: 10.1038/ajg.2008.9.
38. Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. *Nature Medicine,* 2006;12;1:43-44.
39. Лупашко Ю. Определение инсулина и глюкагона при хроническом гепатите С (ХГС) в динамике эуфиллин-глюкозной пробы. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* Москва, Россия, 2011, №5, приложение № 38, с. 90 (340).

CONCLUZII GENERALE

1. În urma examenului profilactic complex al persoanelor practic sănătoase (1451) din diferite zone ale Republicii Moldova, în 41,02% (595) cazuri au fost diagnosticate boli cronice difuze ale ficatului precum hepatite cronice – 26,72%, hepatopatii – 51,60%, ficat gras – 18,32%, ciroză hepatică – 3,36%. Au fost evidenţiaţi factorii de risc endogeni (genul masculin, vârsta, surplusul de masă corporală).
2. La studierea statutului hormonal în hepatitele cronice şi alte boli hepatice cronice au fost evidenţiate modificări în profilul hormonal hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactină, TSH, cortizol), tiroidian (T_3, T_4), pancreatic (insulină, peptidul-C, glucagon, indicele de insulinorezistenţă HOMA IR), determinate de forma bolii ficatului şi indicii demografici.
3. Au fost elaborate criterii metabolico-hormonale de diagnostic diferenţial al hepatitelor cronice în raport cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului.
4. Cercetarea profilului hormonal în hepatite cronice în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului şi patologiile extrahepatice endocrine a evidenţiat caracterul neuniform al modificărilor (axei hipofizar-adrenale, tiroidiene, pancreatice), determinate de forma bolii, genul, vârsta şi masa corporală a pacienţilor.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. În scopul diagnosticării precoce a hepatitelor cronice şi a altor boli cronice difuze ale ficatului este necesară tactica depistării active, în special printre bărbaţi şi persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani şi cu surplus de masă corporală.
2. Aprecierea modificărilor precoce ale profilului hormonal în hepatopatii, hepatite cronice, steatoze hepatice este posibilă doar prin testarea nivelului hormonilor hipofizar-adrenali-gonadici şi tiroidieni la nivelul medical primar, cu adresarea după necesitate la specialişti gastroenterologi şi endocrinologi.
3. Diagnosticul precoce al insulinorezistenţei în BCDF, indiferent de forma bolii, este posibil şi necesar prin determinarea indicelui HOMA-IR la nivelul medical primar.

ANEXE



Figura 25. **Repartizarea pacienţilor examinaţi în funcţie de gen şi masa corporală**

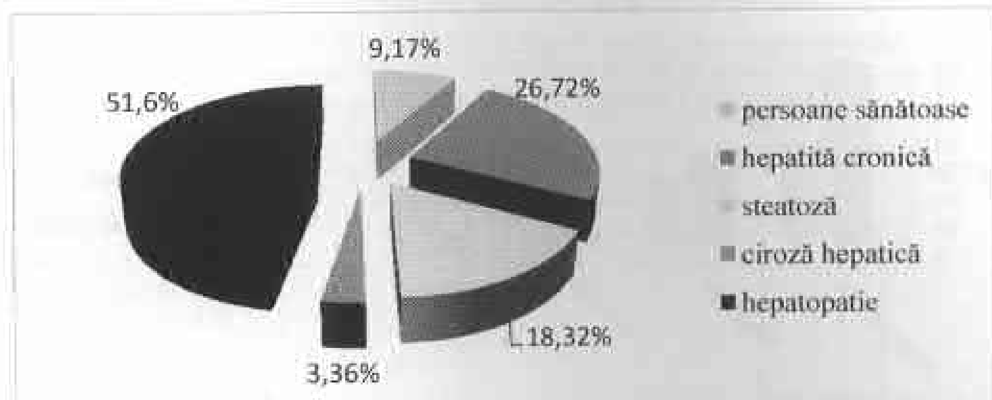


Figura 26. **Boli cronice difuze ale ficatului şi persoane practic sănătoase**

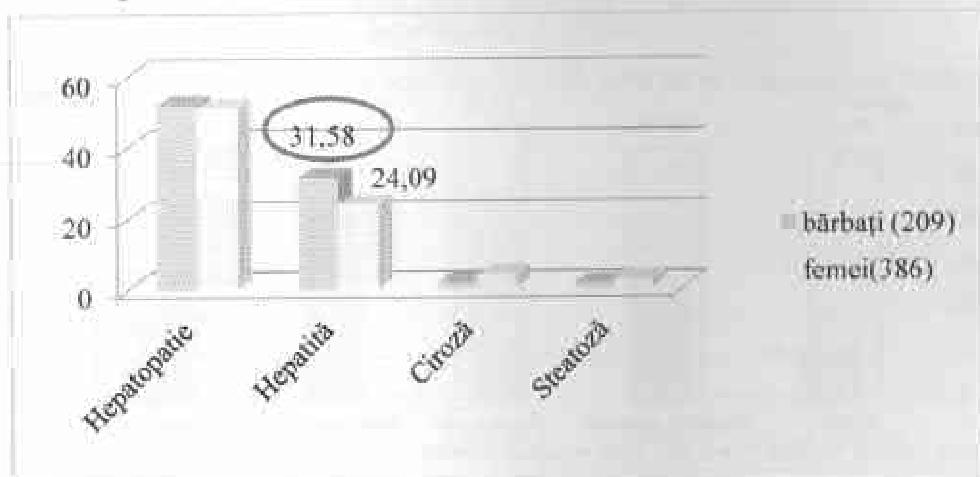


Figura 27. **Caracterul patologiei hepatice în funcţie de gen**

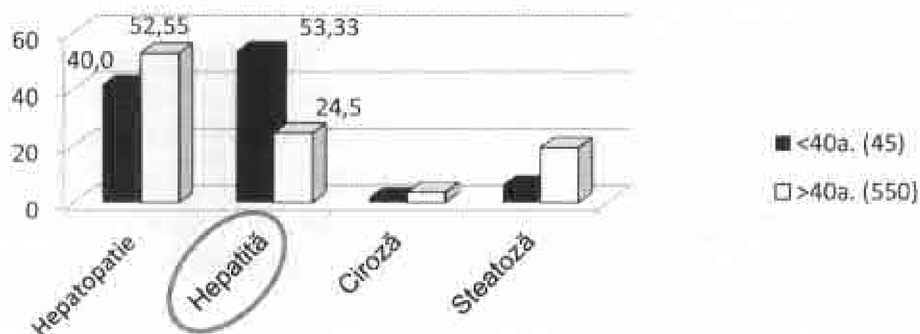


Figura 28. **Caracterul patologiei hepatice în funcție de vârsta pacienților**

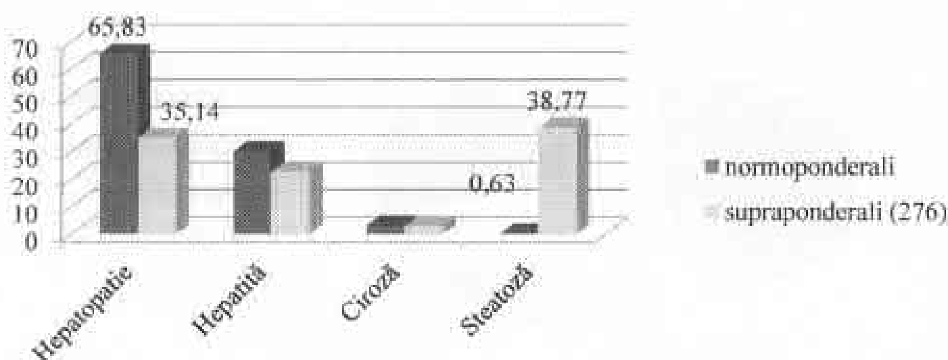


Figura 29. **Caracterul patologiei hepatice în funcție de masa corporală a pacienților**

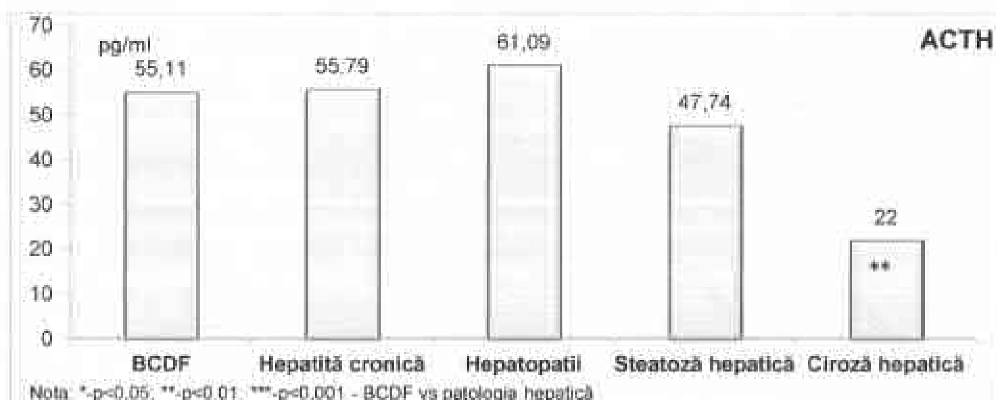


Figura 30. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în BCDF**

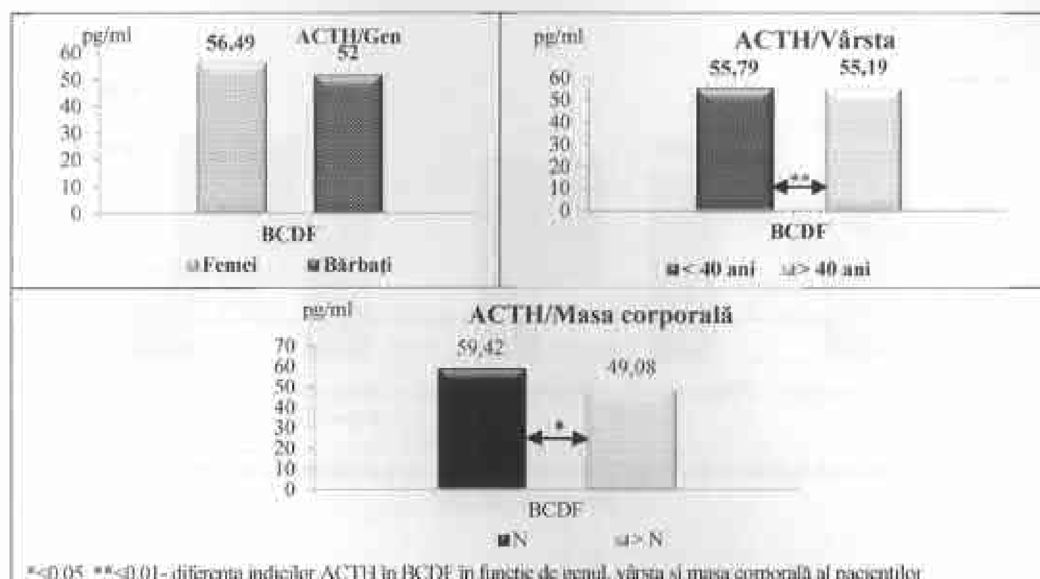


Figura 31. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în BCDF în comparație cu alte forme în funcție de gen, vârsta și masa corporală a pacienților**

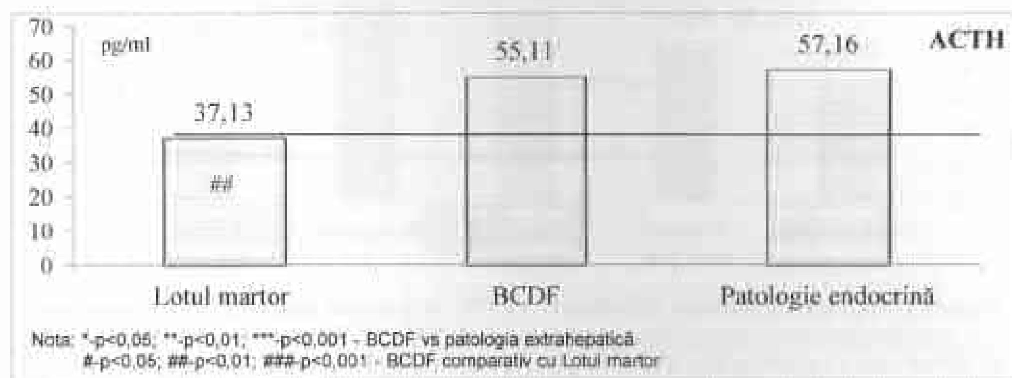


Figura 32. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în BCDF în comparație cu PEH**

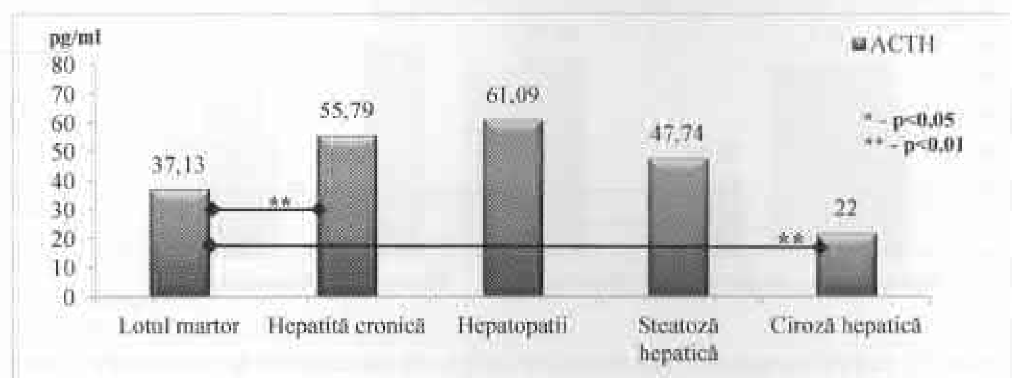


Figura 33. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

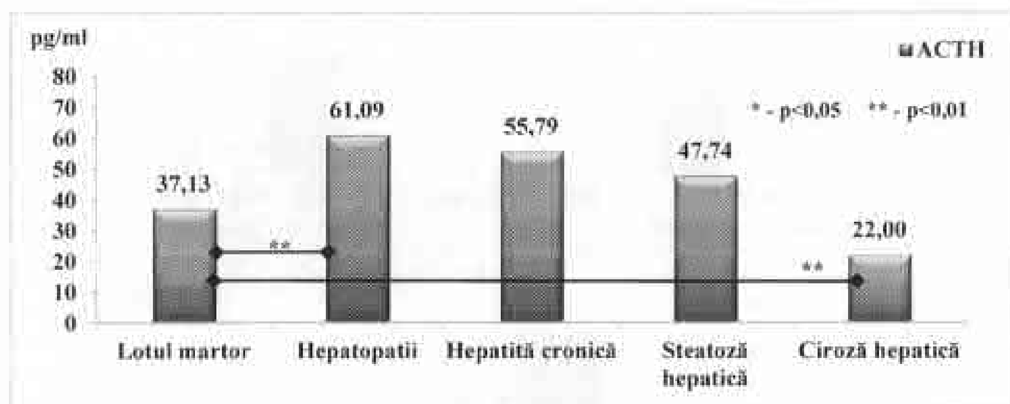


Figura 34. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în hepatopatii în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

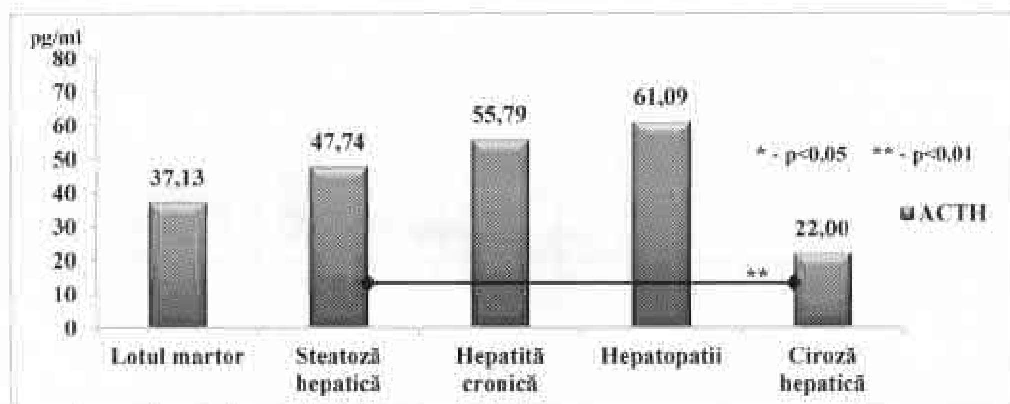


Figura 35. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în steatoza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

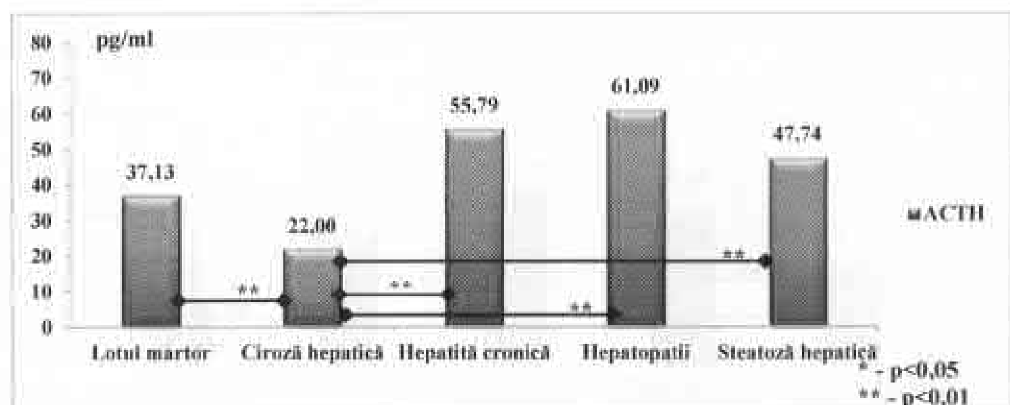


Figura 37. **Indicii hormonilor hipofizari (ACTH) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**



Figura 38. **Indicii hormonilor hipofizari (STH) în BCDF**

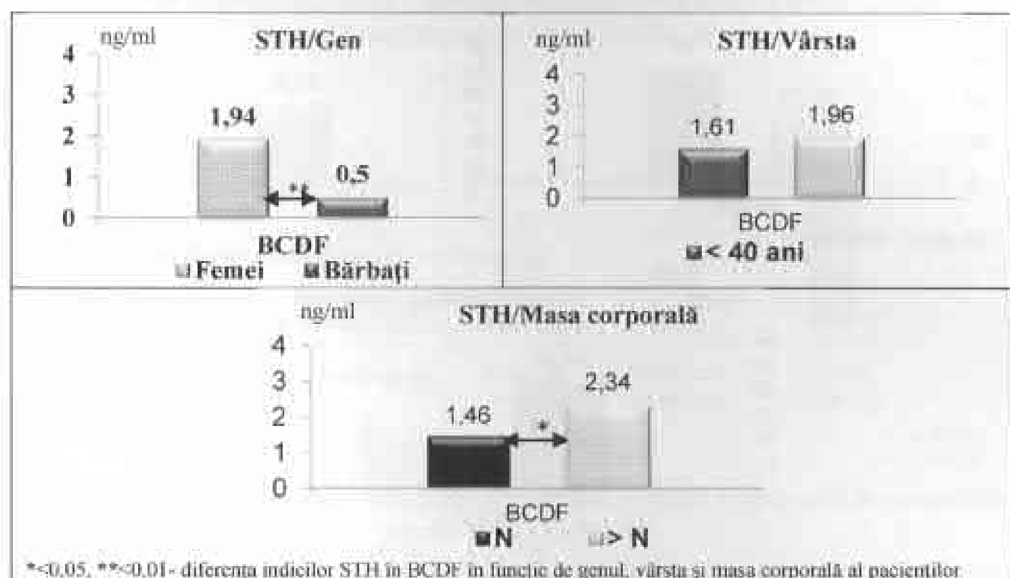


Figura 39. **Indicii hormonilor hipofizari (STH) în BCDF în comparaţie cu alte forme în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacienţilor**

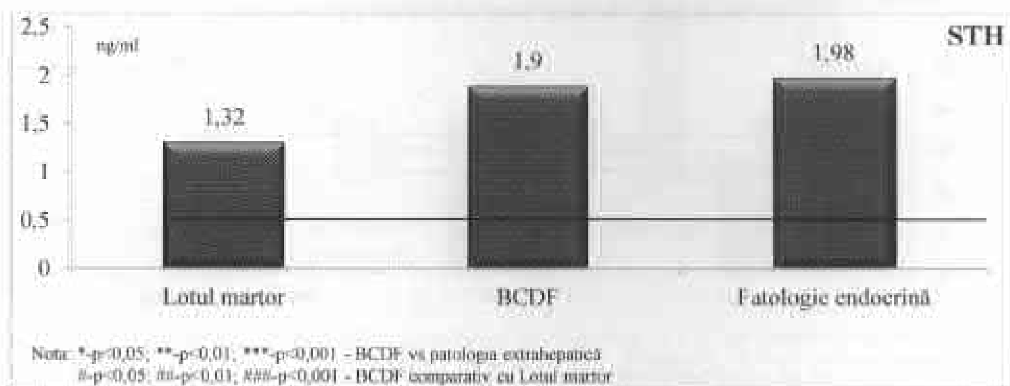


Figura 40. **Indicii hormonilor hipofizari (STH) în BCDF în comparaţie cu patologia extrahepatică endocrină**

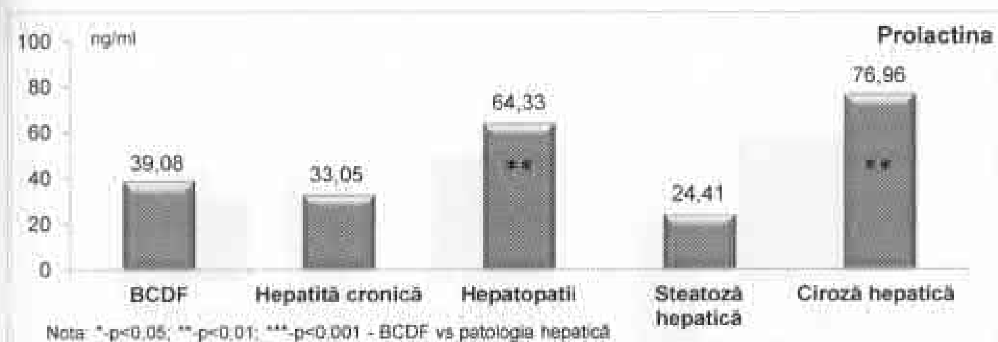


Figura 41. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina) în BCDF**

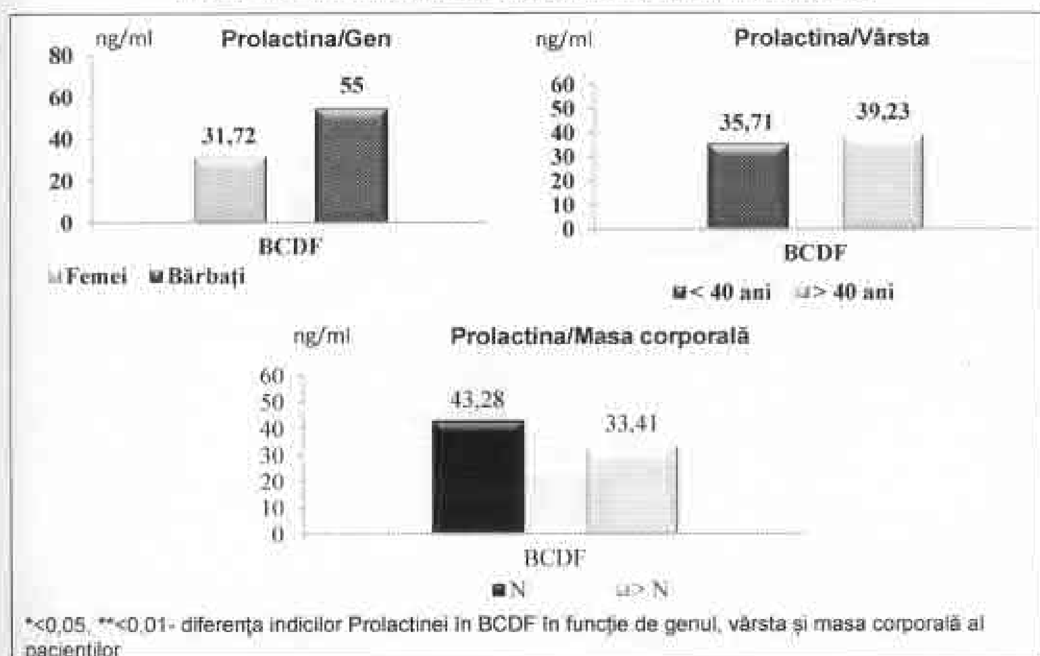


Figura 42. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina) în BCDF în comparație cu alte forme în funcție de gen, vârsta și masa corporală a pacienților**

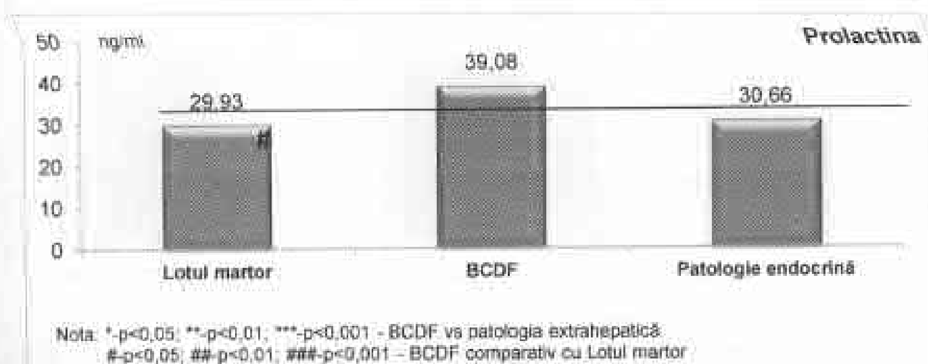


Figura 43. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina) în BCDF în comparație cu patologia extrahepatică endocrină**

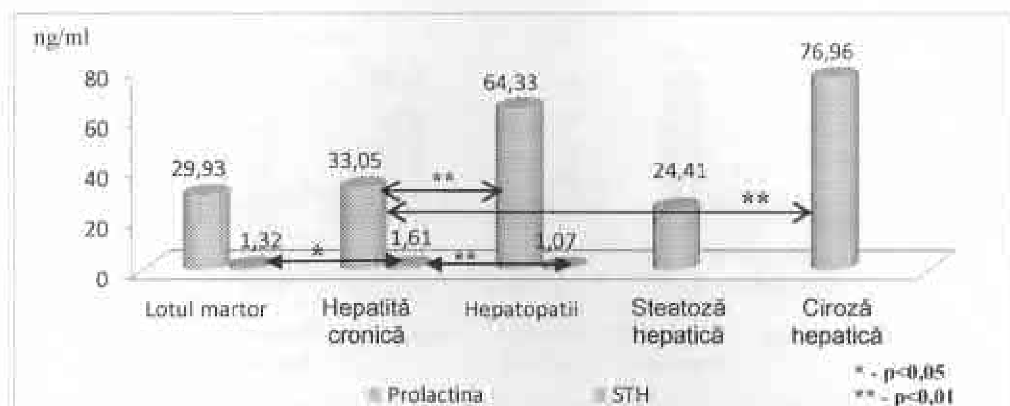


Figura 44. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina, STH) în hepatita cronică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

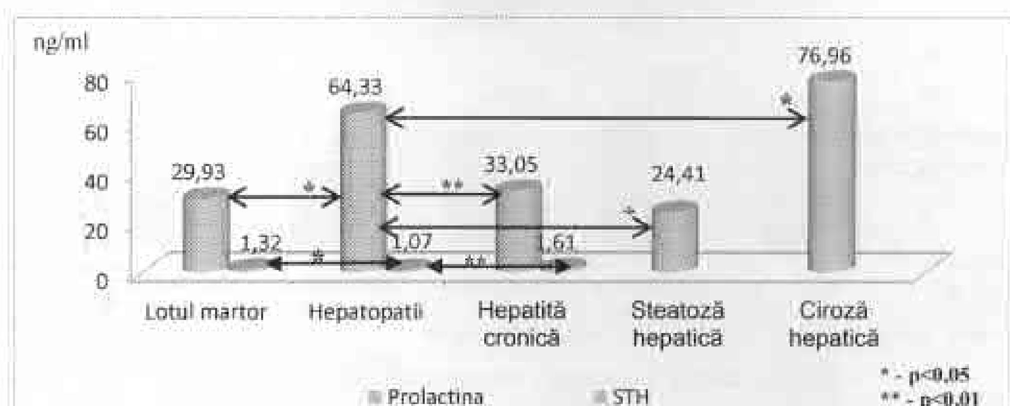


Figura 45. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina, STH) în hepatopatii în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

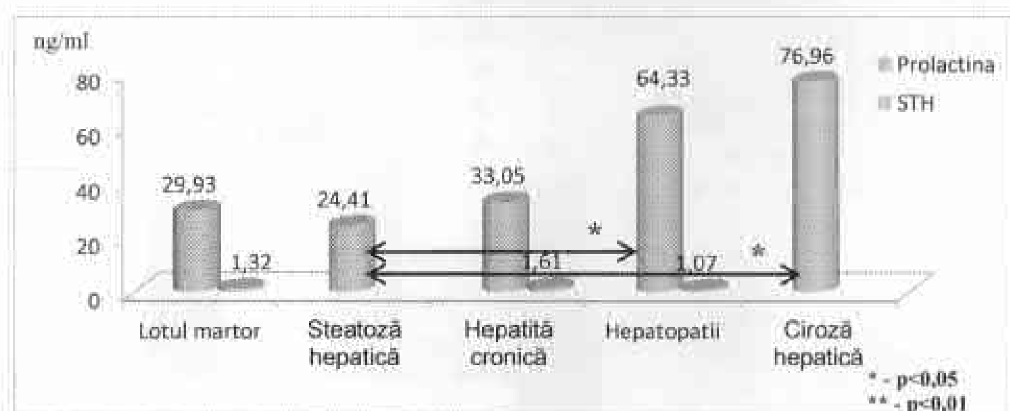


Figura 46. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina, STH) în steatoza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

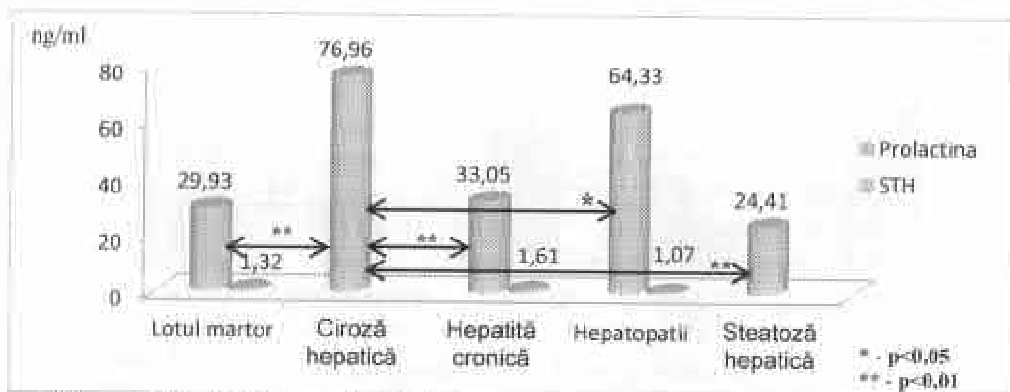


Figura 47. **Indicii hormonilor hipofizari (Prolactina, STH) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

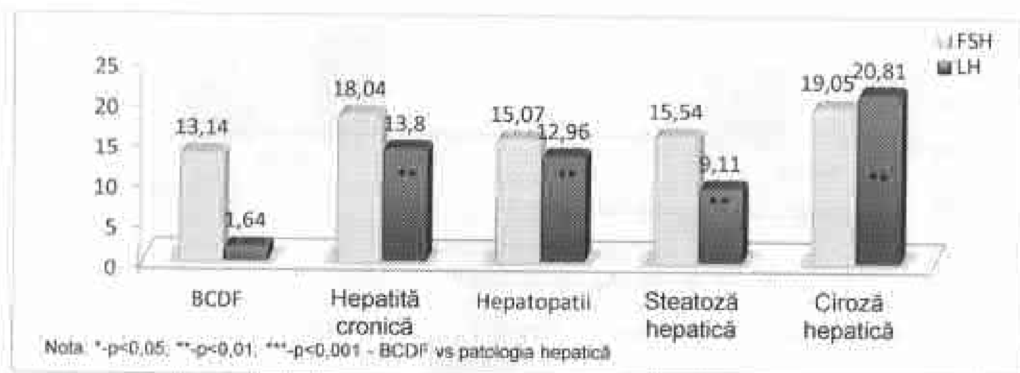


Figura 48. **Indicii hormonilor hipofizari (FSH, LH) în BCDF**

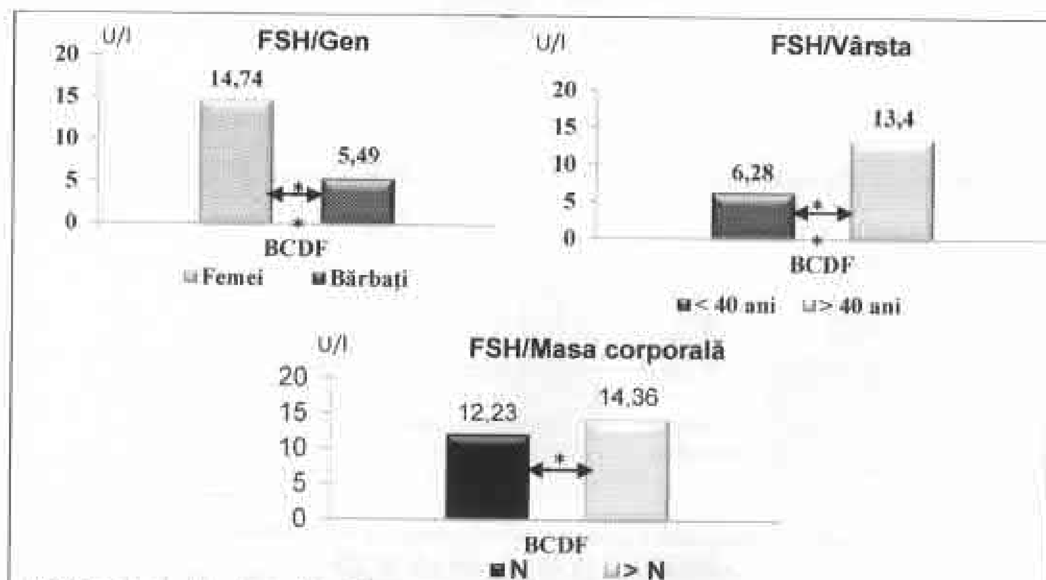


Figura 49. **Indicii hormonilor hipofizari (FSH) în BCDF în comparaţie cu alte forme în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacienţilor**

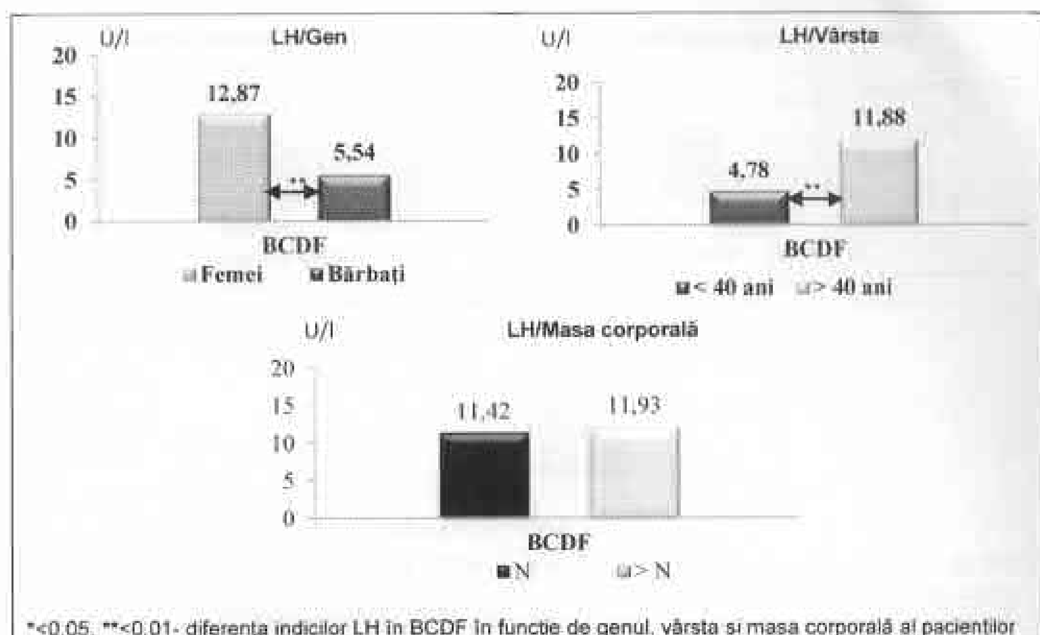


Figura 50. **Indicii hormonilor hipofizari (LH) în BCDF în comparaţie cu alte forme în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacienţilor**

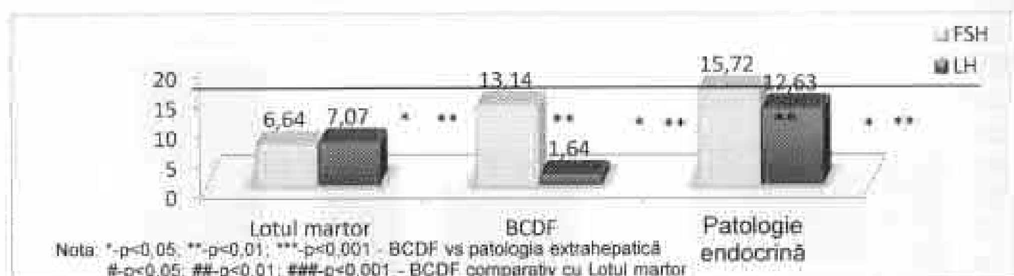


Figura 51. **Indicii hormonilor hipofizari (FSH, LH) în BCDF în comparaţie cu PEH**

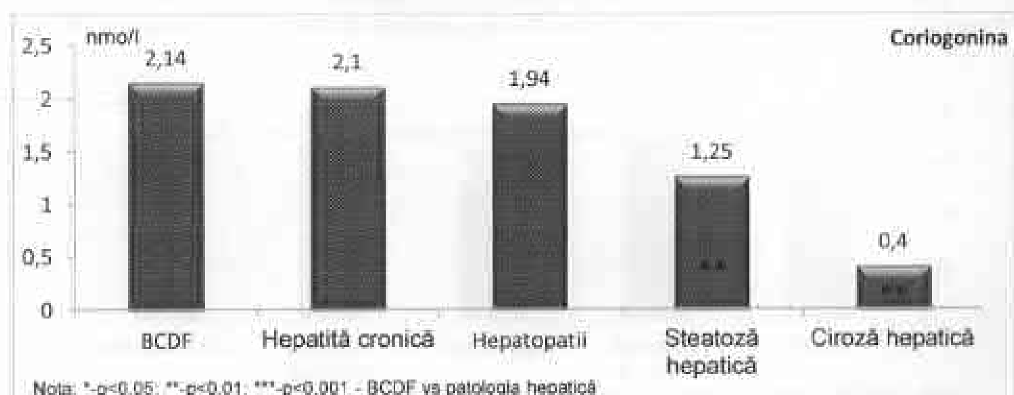


Figura 52. **Indicii hormonilor hipofizari (Coriogonina) în BCDF**

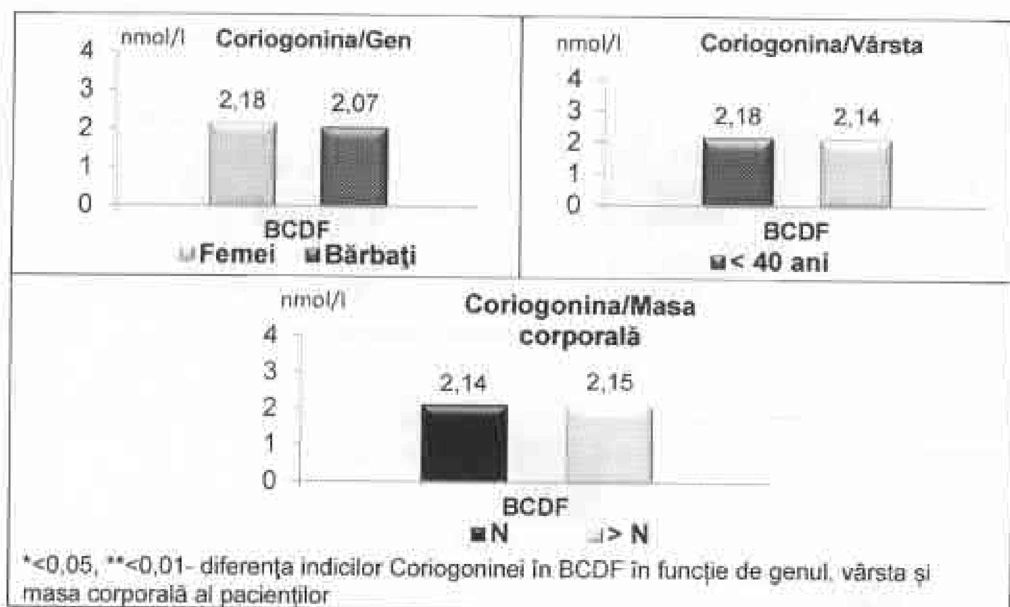


Figura 53. **Indicii hormonilor hipofizari (Coriogonina) în BCDF în comparaţie cu alte forme în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacienţilor**

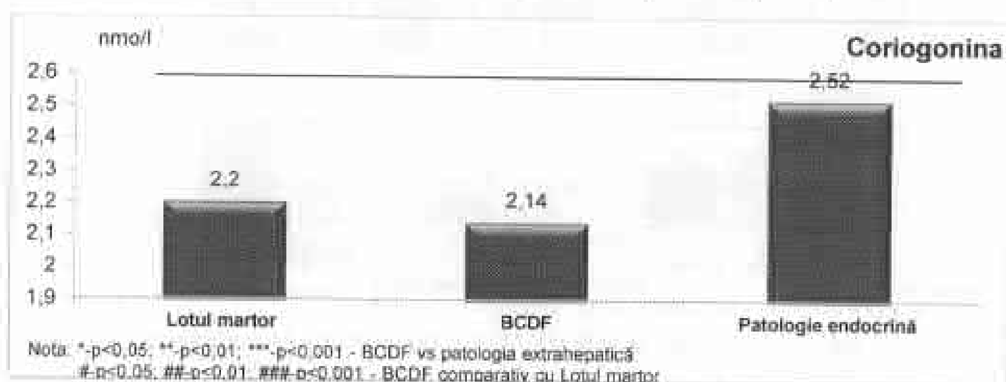


Figura 54. **Indicii hormonilor hipofizari (Coriogonina) în BCDF în comparaţie cu PEH**

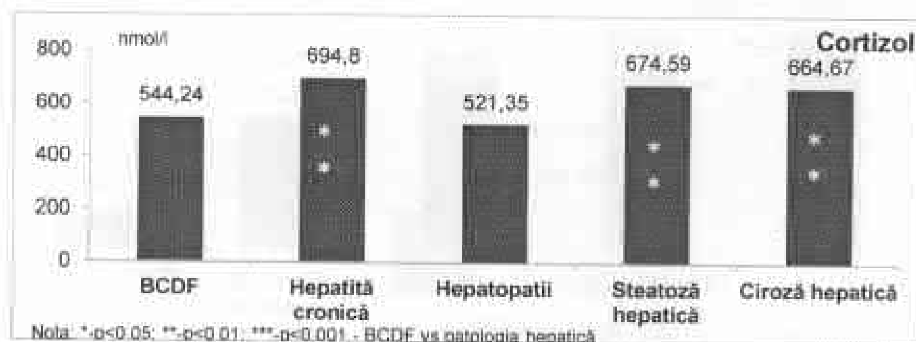


Figura 55. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în BCDF**

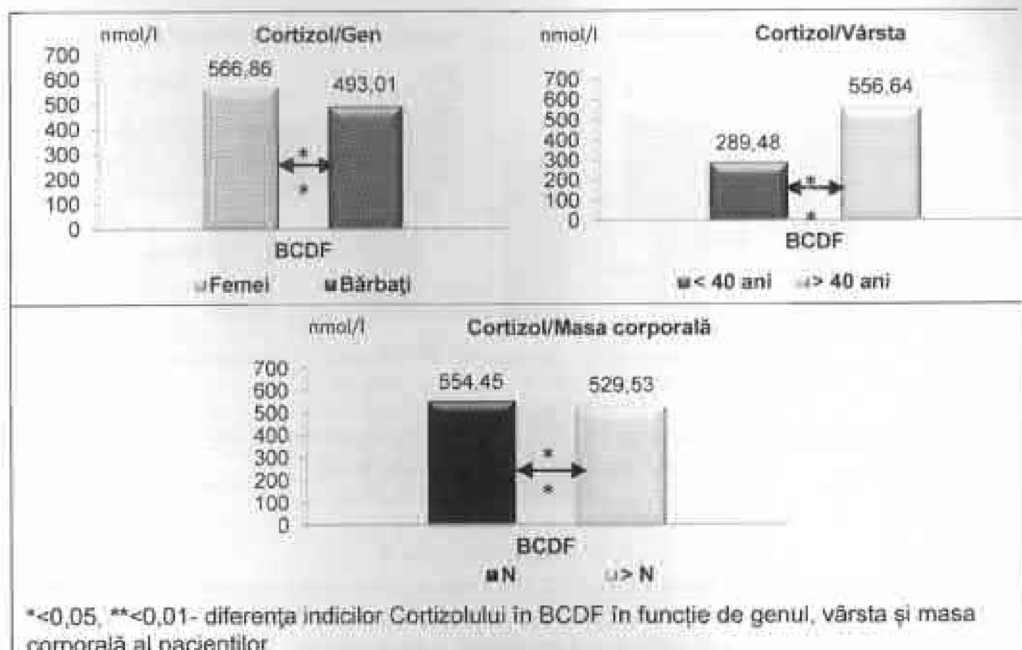


Figura 56. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în BCDF în funcție de gen, vârsta și masa corporală a pacientului**

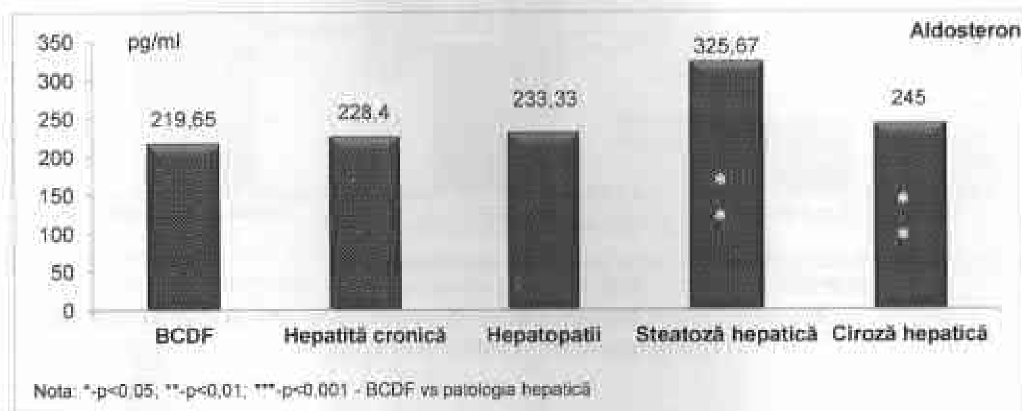


Figura 57. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în BCDF**

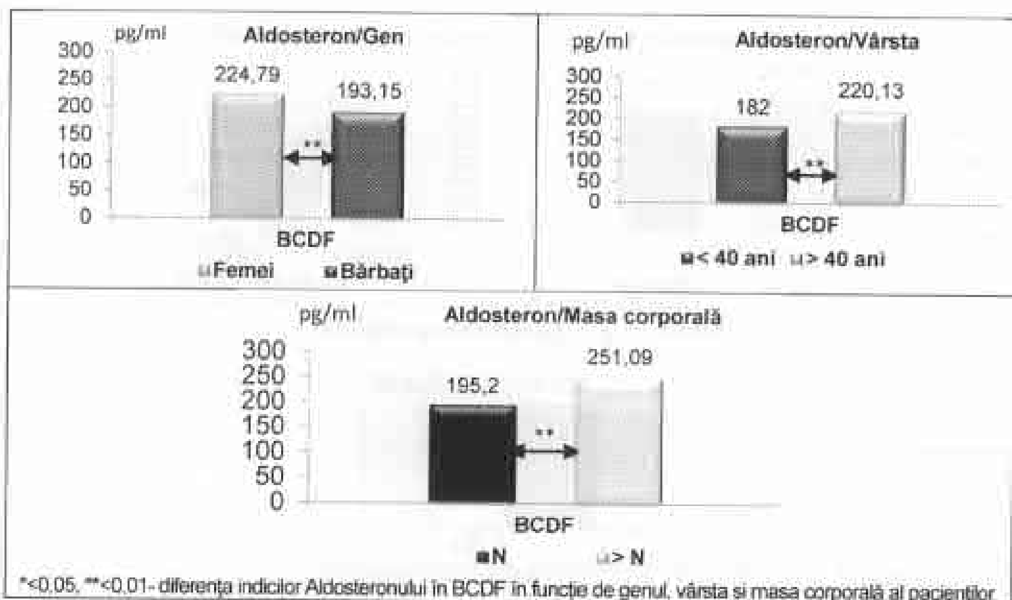


Figura 58. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în BCDF în funcție de gen, vârsta și masa corporală a pacientului**

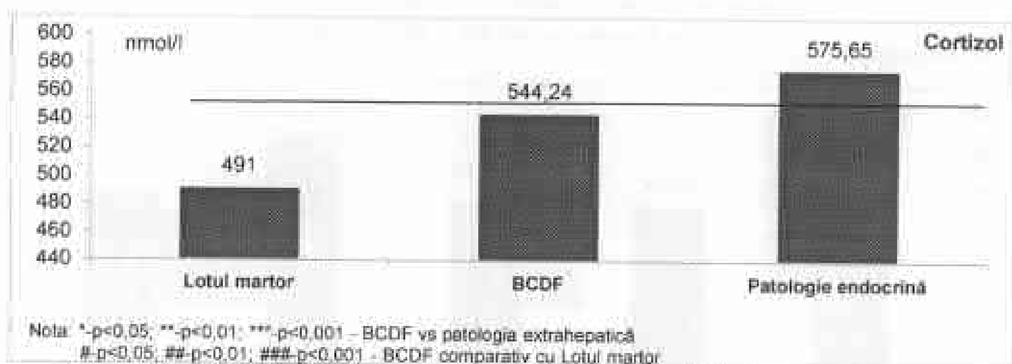


Figura 59. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în BCDF în comparație cu patologia extrahepatică endocrină**

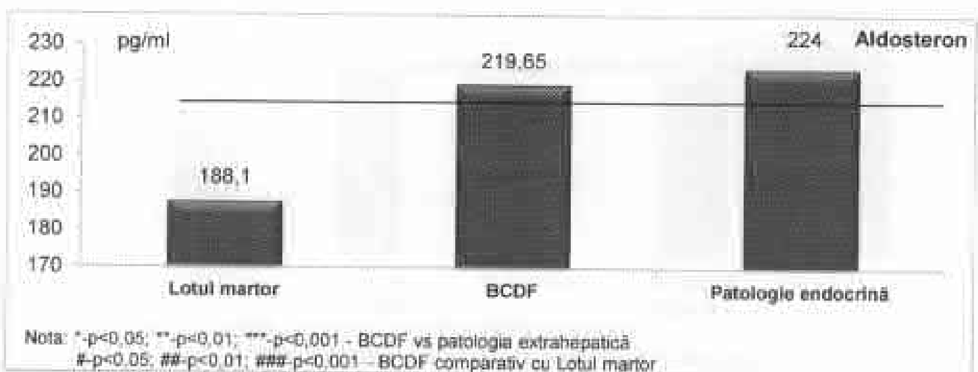


Figura 60. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în BCDF în comparație cu patologia extrahepatică endocrină**

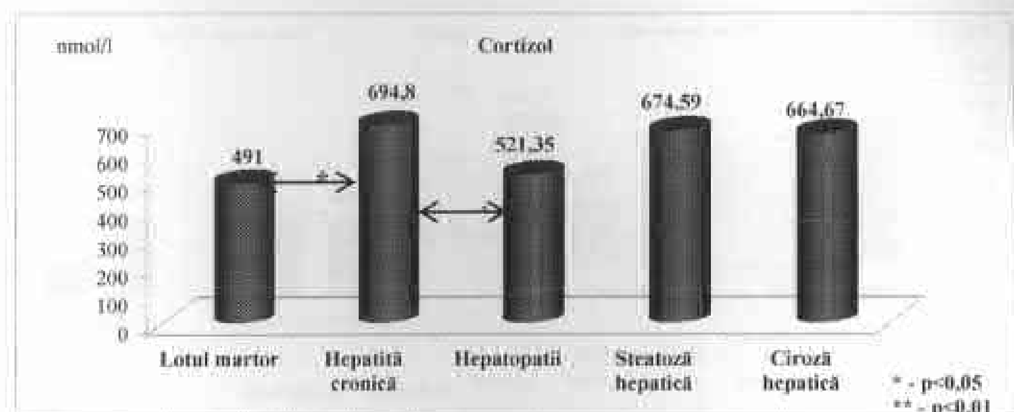


Figura 61. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

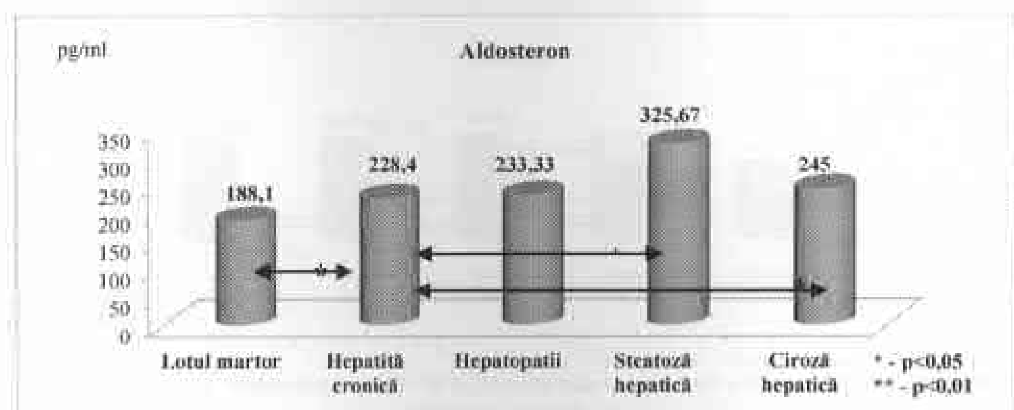


Figura 62. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

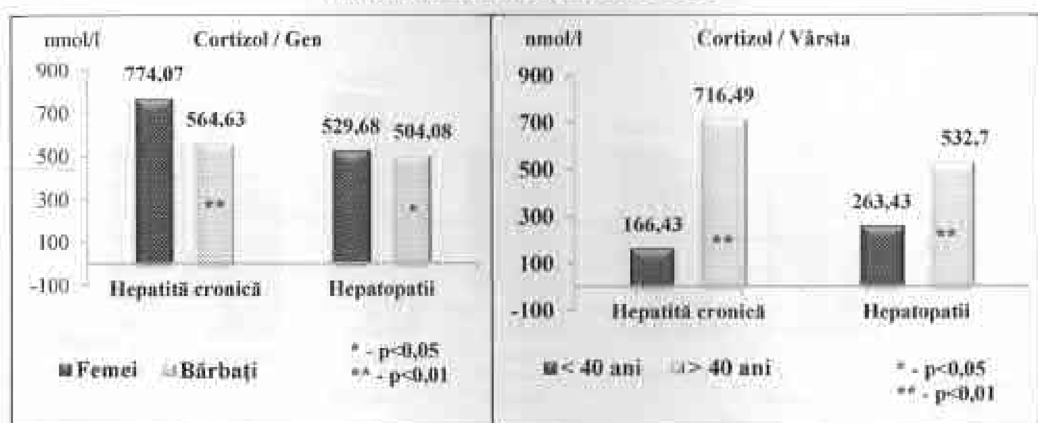


Figura 63. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF în funcție de gen, vârsta pacientului**

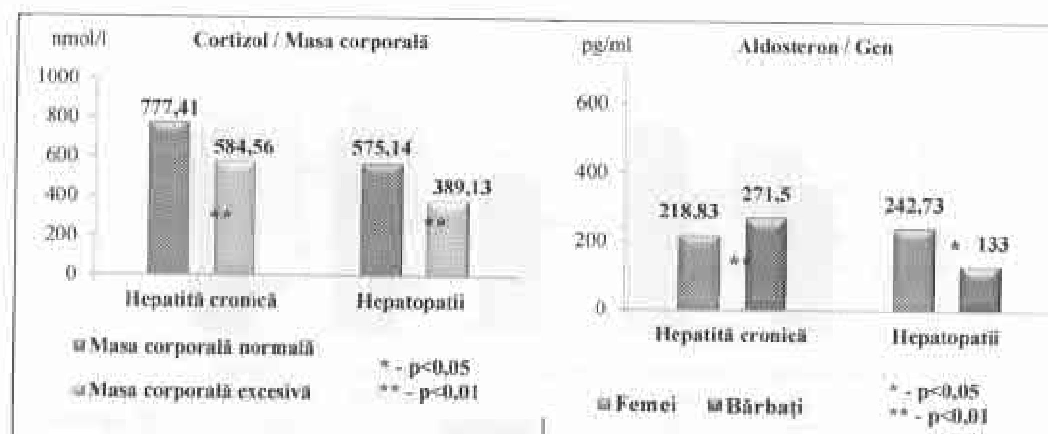


Figura 64. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol, Aldosteron) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF în funcție de gen, masa corporală a pacientului**

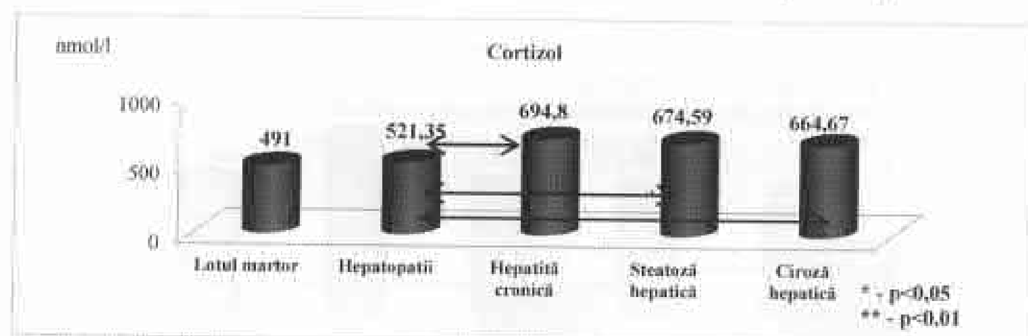


Figura 65. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în hepatopatii în comparație cu alte forme ale BCDF**

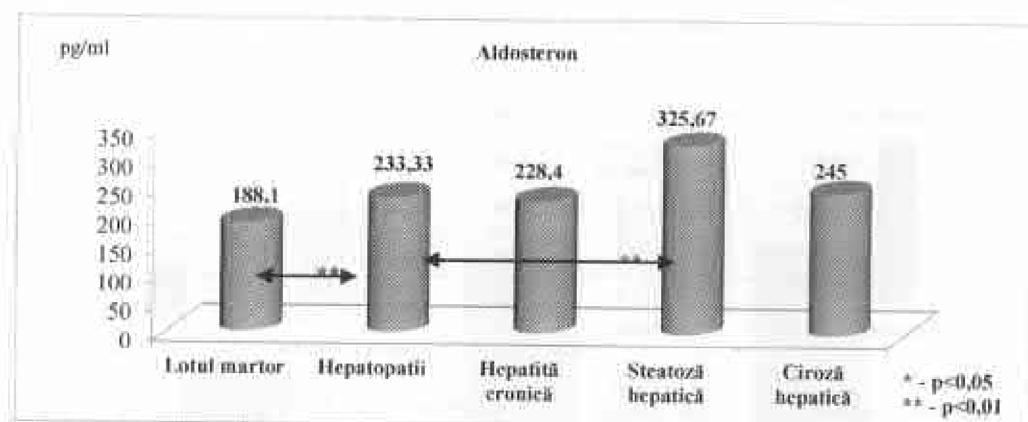


Figura 66. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în hepatopatii în comparație cu alte forme ale BCDF**

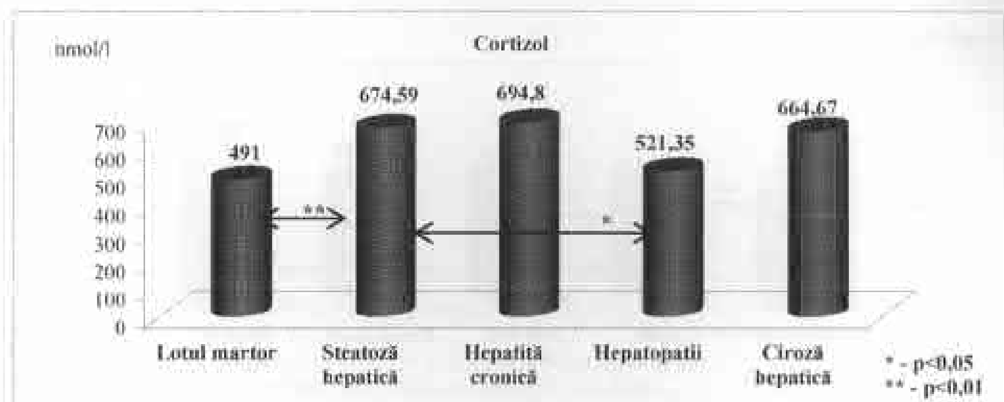


Figura 67. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în steatoza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

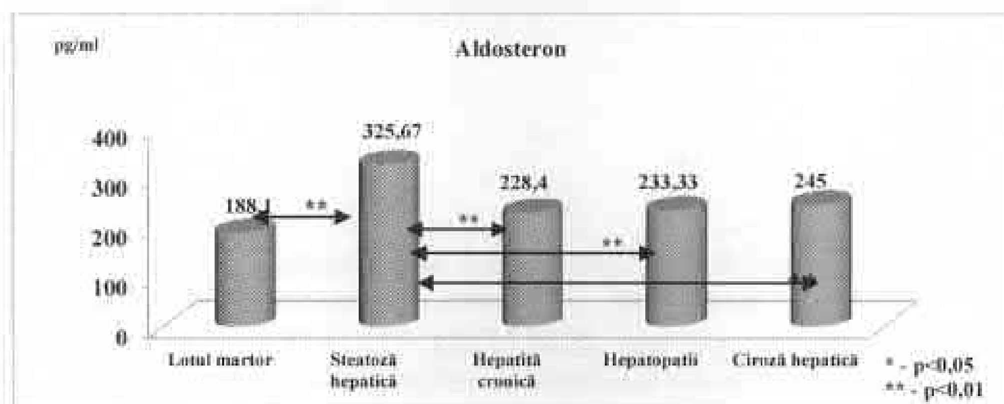


Figura 68. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în steatoza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

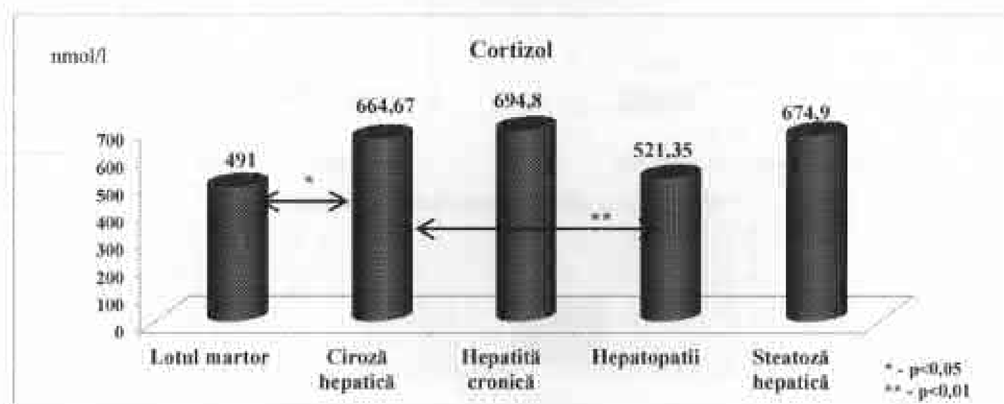


Figura 69. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Cortizol) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

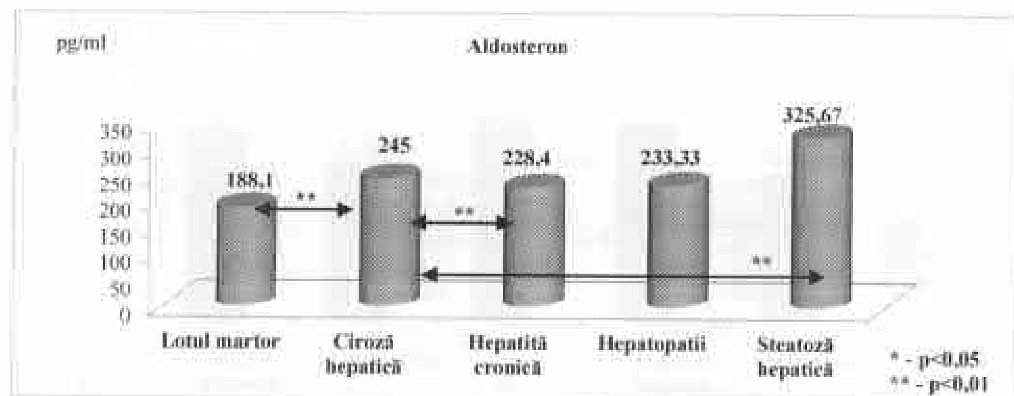


Figura 70. **Indicii hormonilor suprarenalelor (Aldosteron) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**



Figura 71. **Indicii hormonilor sexuali (Progesteron) în BCDF**

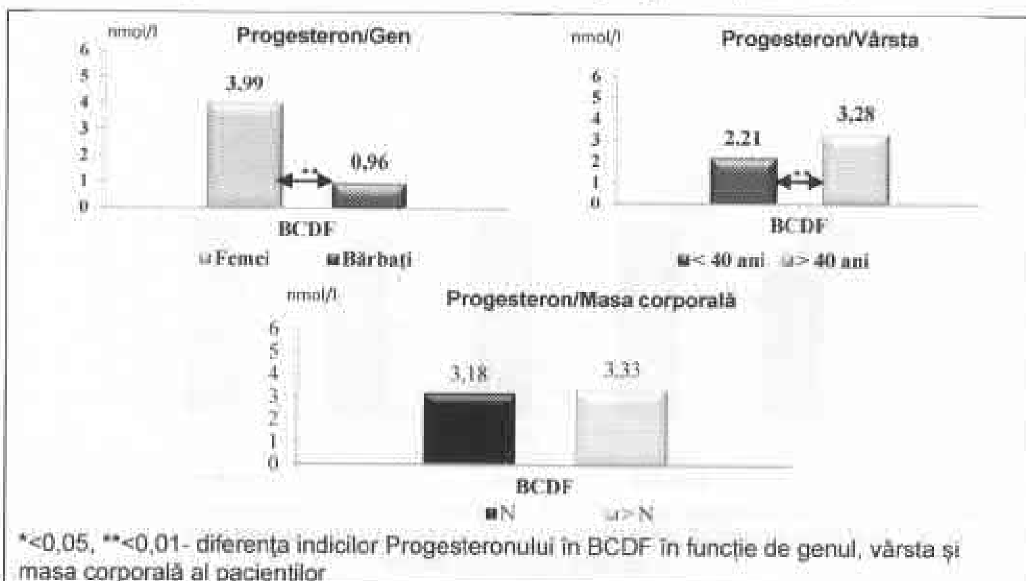


Figura 72. **Indicii hormonilor sexuali (Progesteron) în BCDF în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacientului**

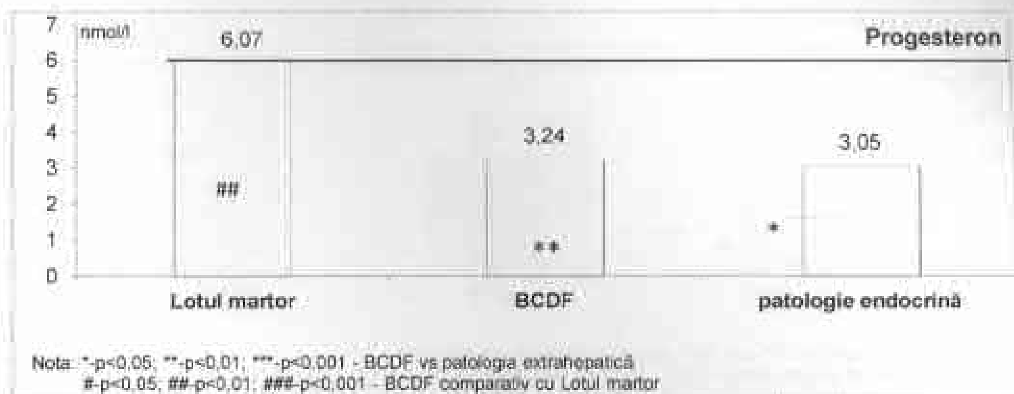


Figura 73. **Indicii hormonilor sexuali (Progesteron) în BCDF în comparație cu patologia extrahepatică endocrină**

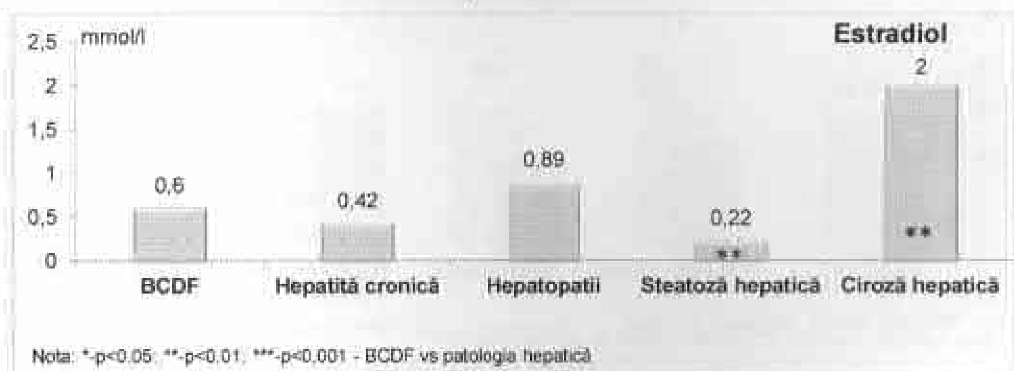


Figura 74. **Indicii hormonilor sexuali (Estradiol) în BCDF**

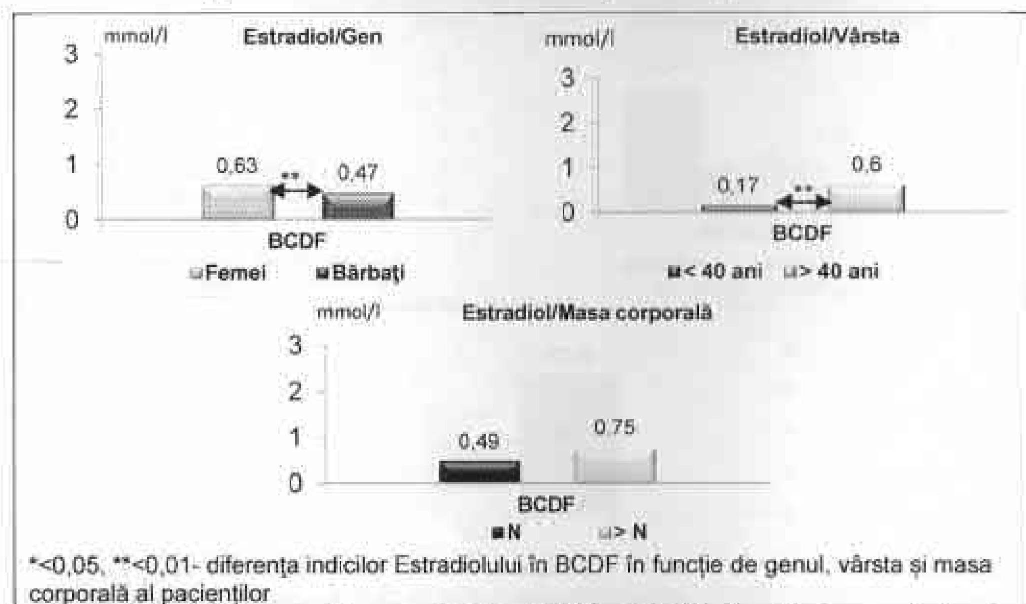


Figura 75. **Indicii hormonilor sexuali (Estradiol) în BCDF în funcție de gen, vârsta și masa corporală a pacientului**

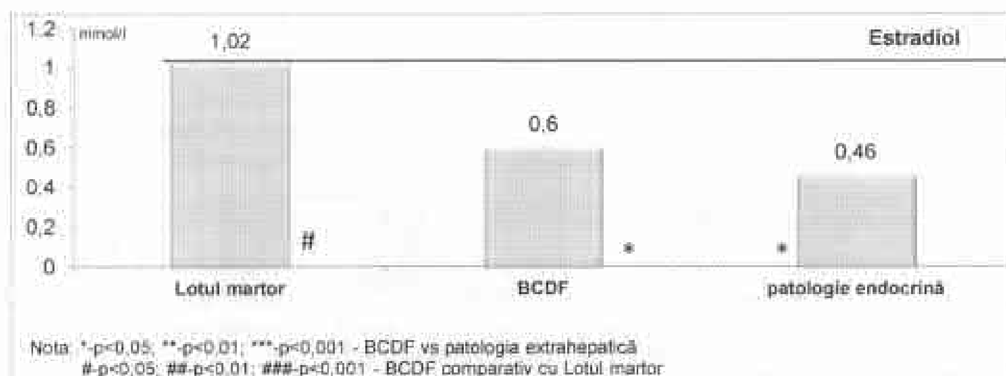


Figura 76. **Indicii hormonilor sexuali (Estradiol) în BCDF în comparaţie cu patologia extrahepatică endocrină**

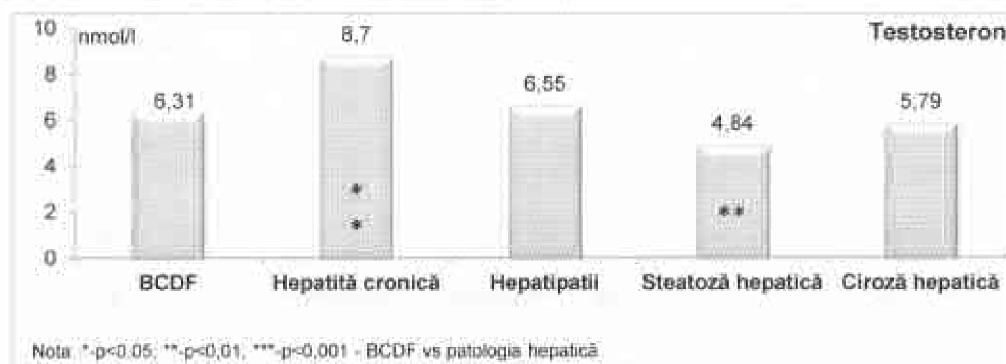


Figura 77. **Indicii hormonilor sexuali (Testosteron) în BCDF**

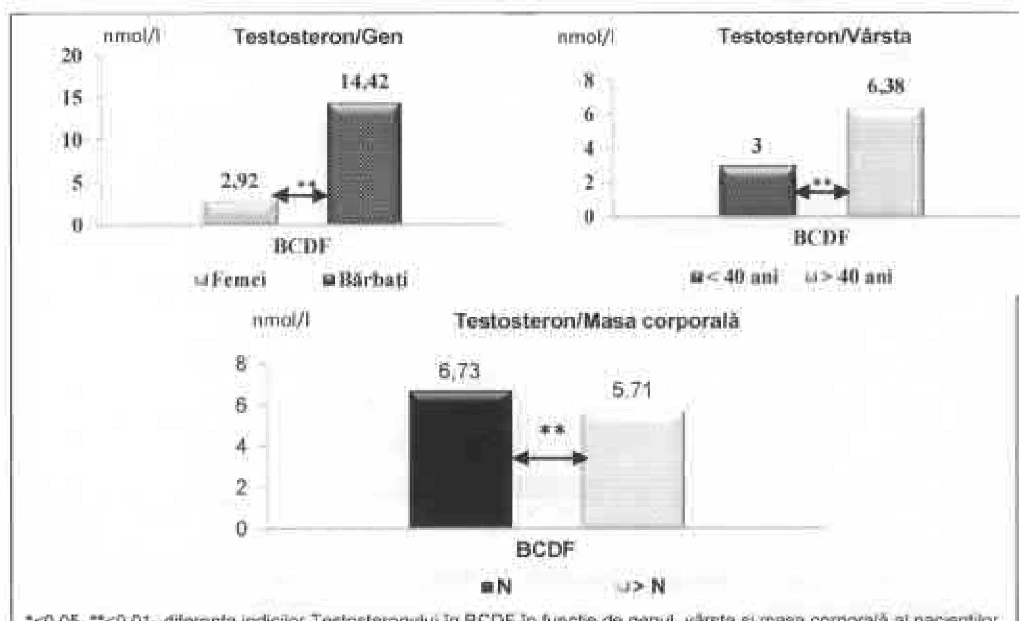


Figura 78. **Indicii hormonilor sexuali (Testosteron) în BCDF în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacientului**

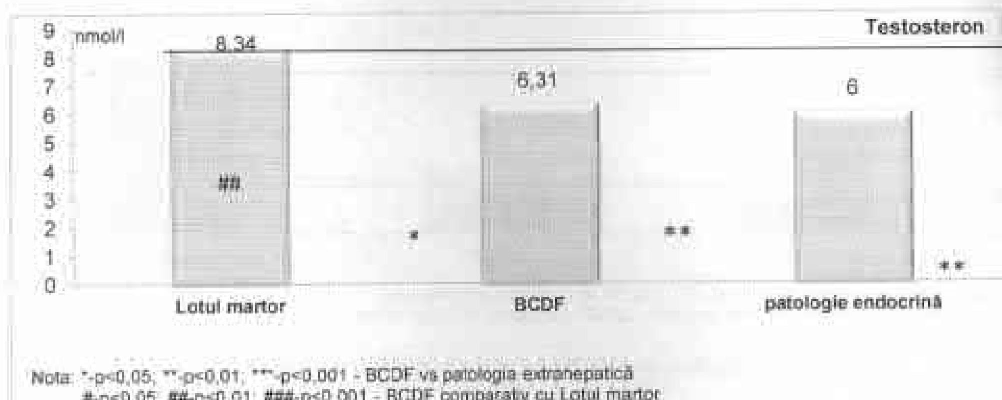


Figura 79. **Indicii hormonilor sexuali (Testosteron) în BCDF în comparaţie cu patologia extrahepatică endocrină**

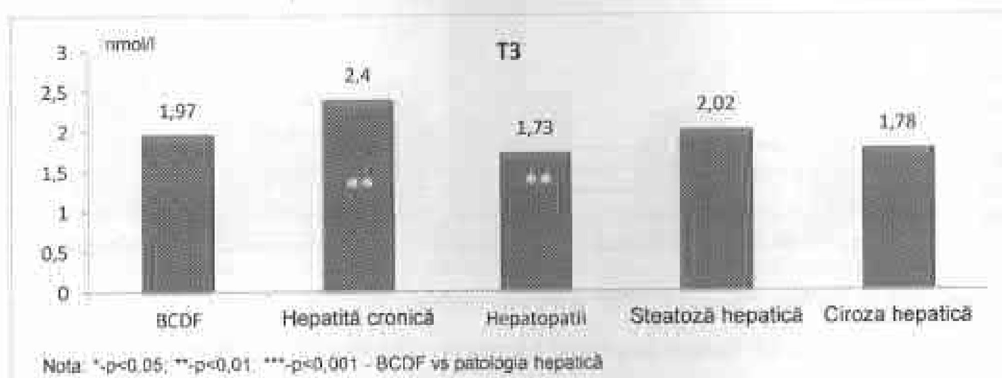


Figura 80. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T3) în BCDF**

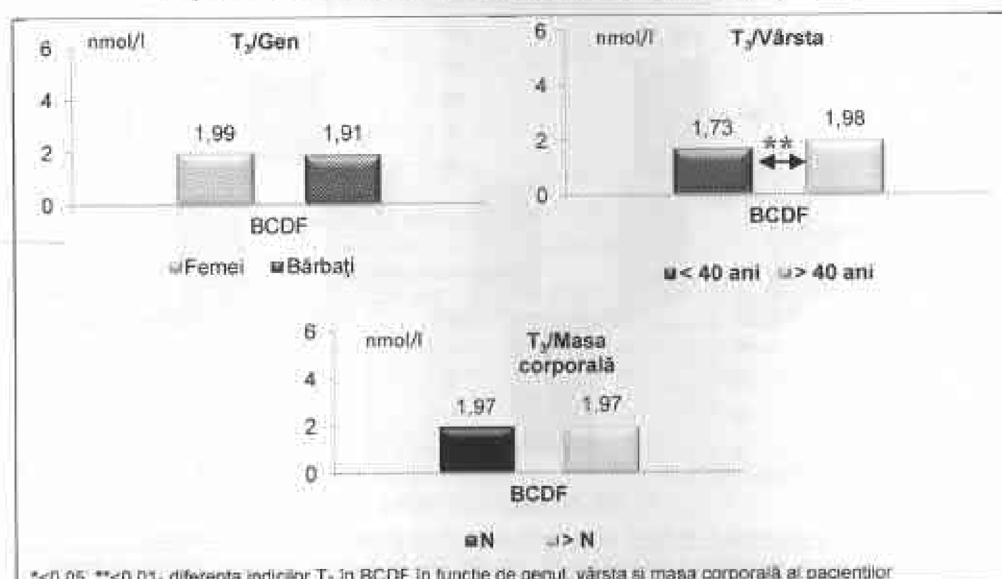


Figura 81. **Indicii profilului tiroidian (T_3) în BCDF în funcţie de gen, vârsta şi masa corporală a pacientului**

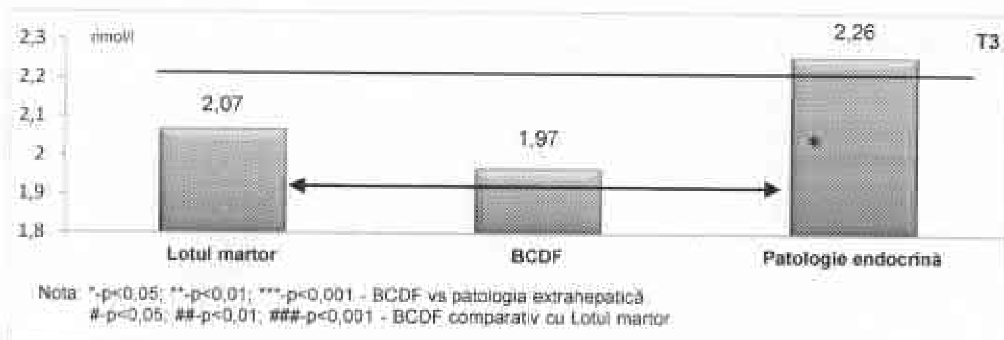


Figura 82. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T4) în BCDF**

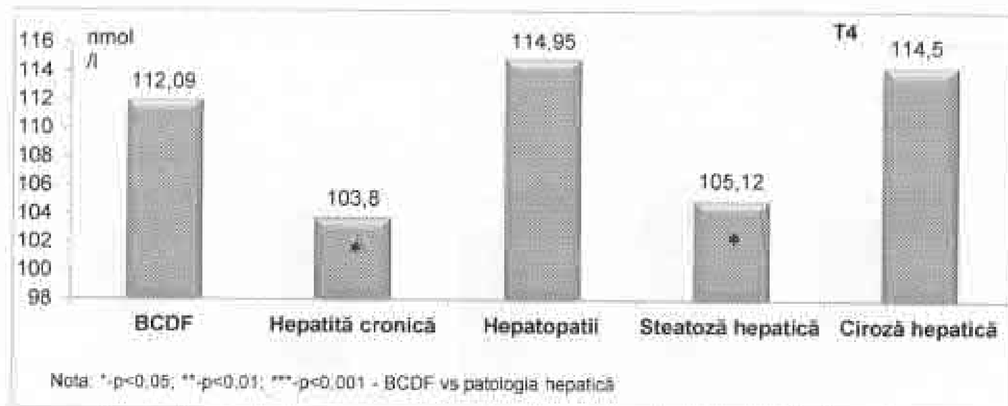


Figura 83. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T4) înBCDF**

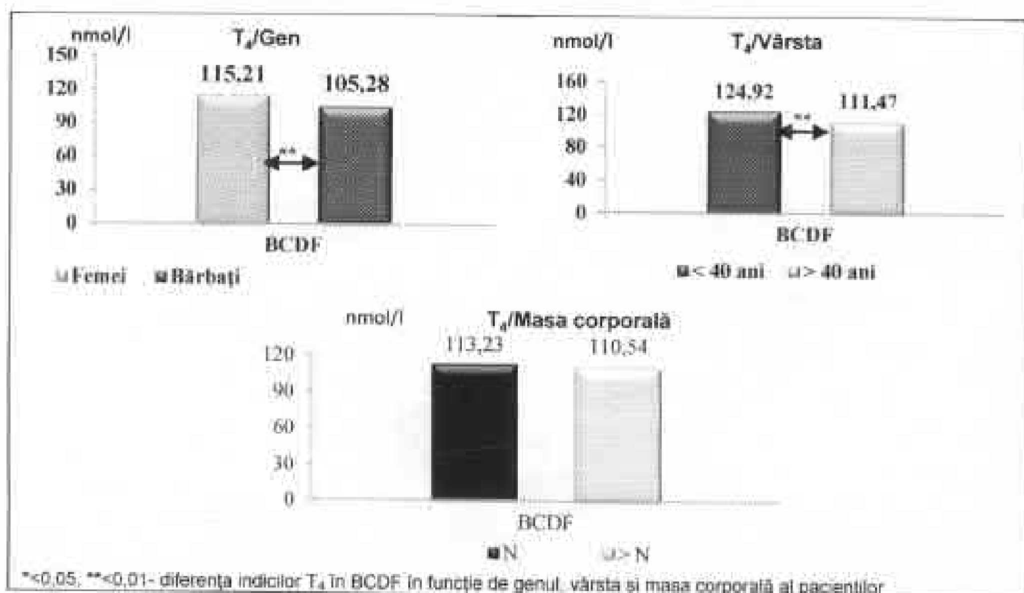


Figura 84. **Indicii profilului tiroidian (T_4) în BCDF în funcție de gen, vârsta și masa corporală a pacientului**

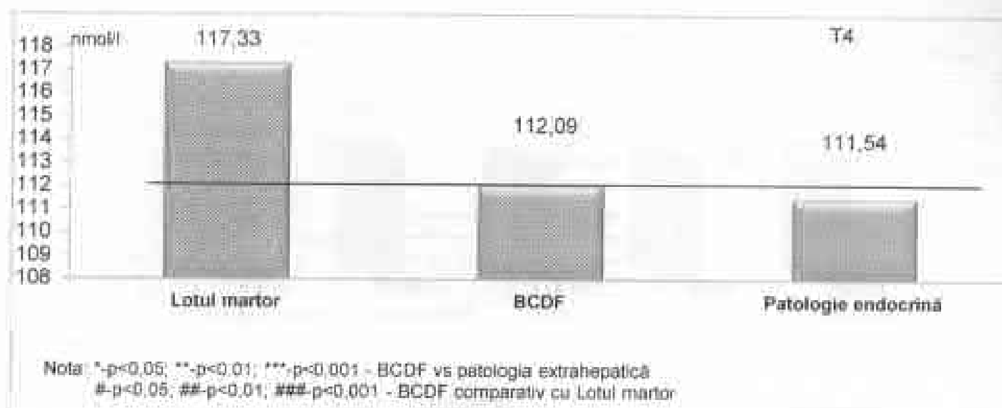


Figura 85. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T4) în BCDF**

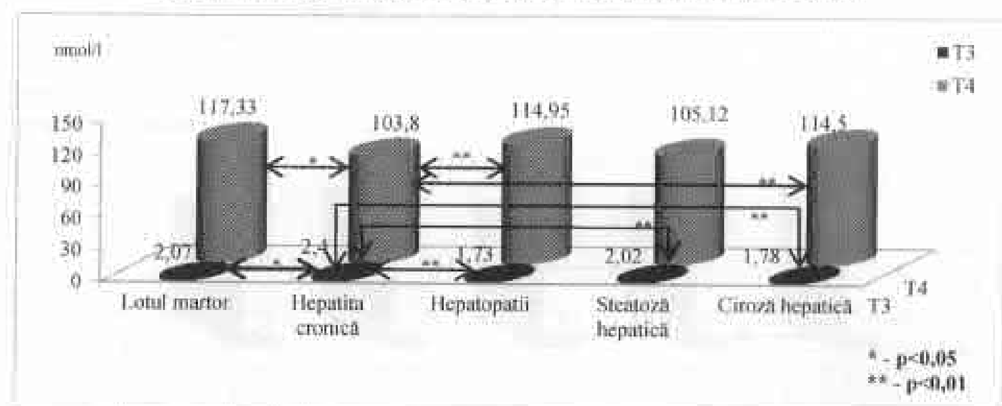


Figura 86. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T3, T4) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

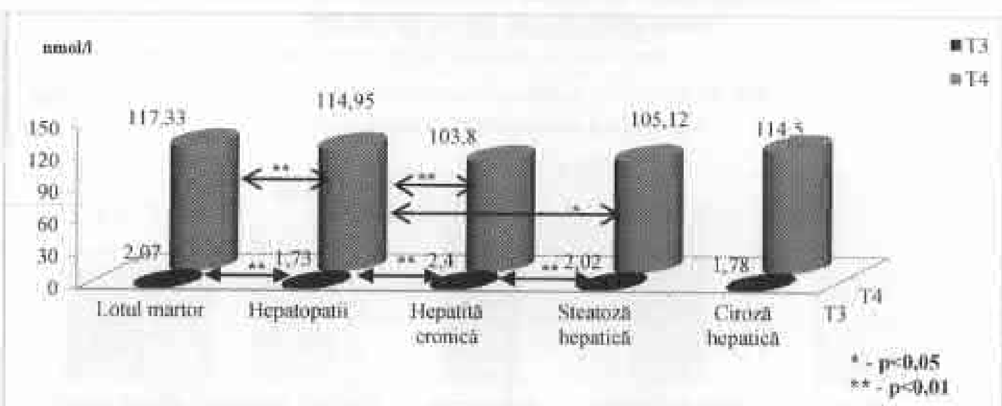


Figura 87. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T3, T4) în hepatopatii în comparație cu alte forme ale BCDF**

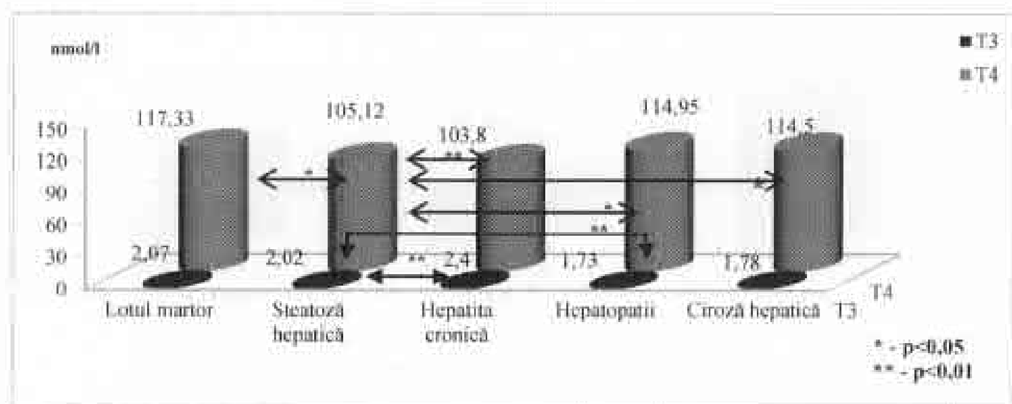


Figura 88. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T3, T4) în steatoza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

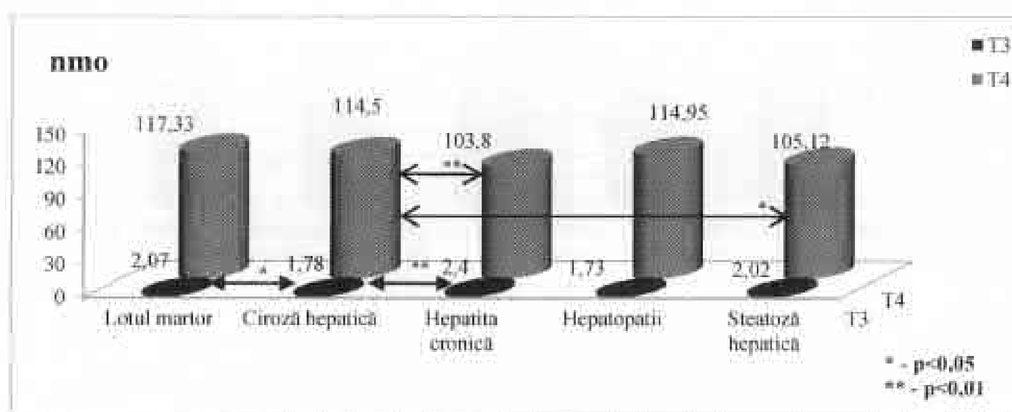


Figura 89. **Indicii profilului hormonal tiroidian (T3, T4) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

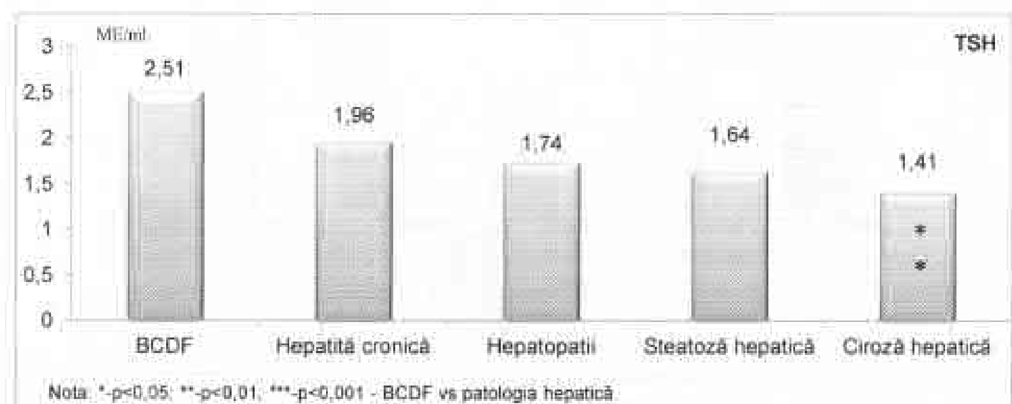
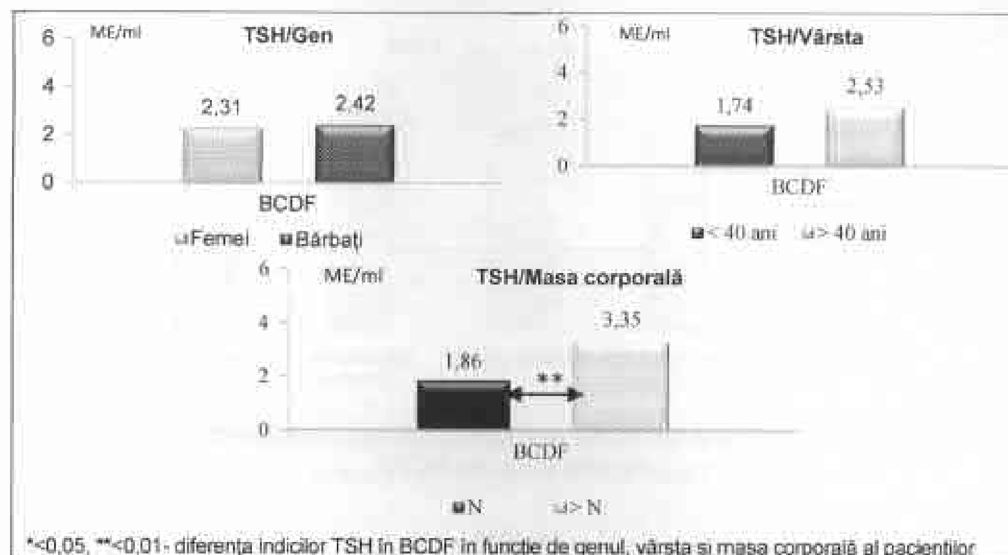


Figura 90. **Indicii profilului hormonal tiroidian (TSH) în BCDF**



Figur 91. **Indicii profilului tiroidian (TSH) în BCDF în funcție de gen, vârstă și masa corporală a pacientului**

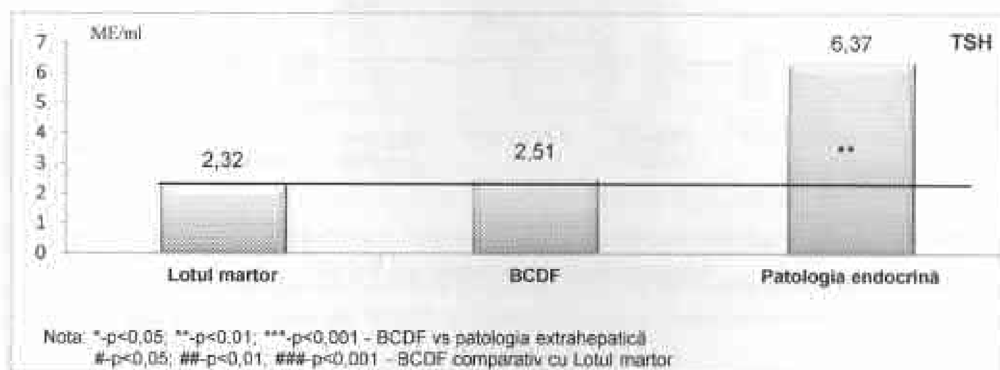


Figura 92. **Indicii profilului hormonal tiroidian (TSH) în BCDF în comparație cu patologia extrahepatică endocrină**

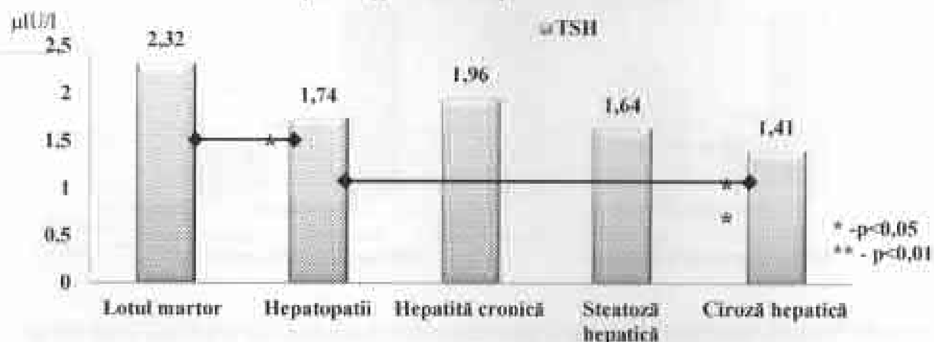


Figura 93. **Indicii profilului hormonal tiroidian (TSH) în hepatopatii în comparație cu alte forme ale BCDF**

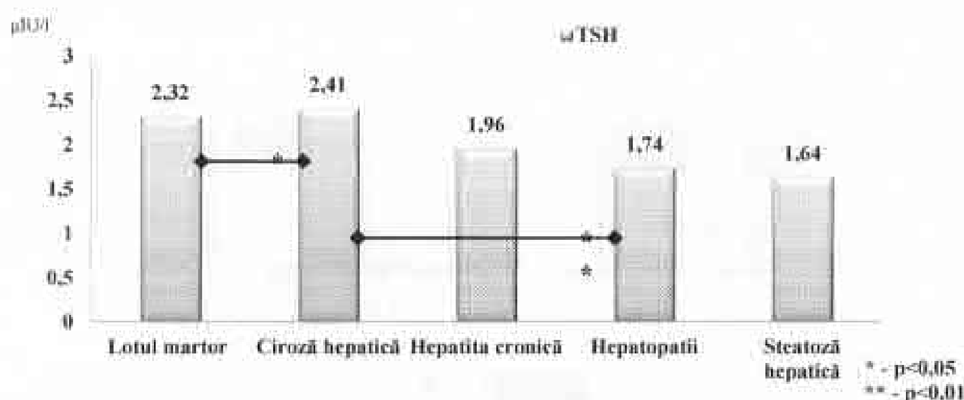


Figura 94. **Indicii profilului hormonal tiroidian (TSH) în ciroza hepatică în comparație cu alte forme ale BCDF**

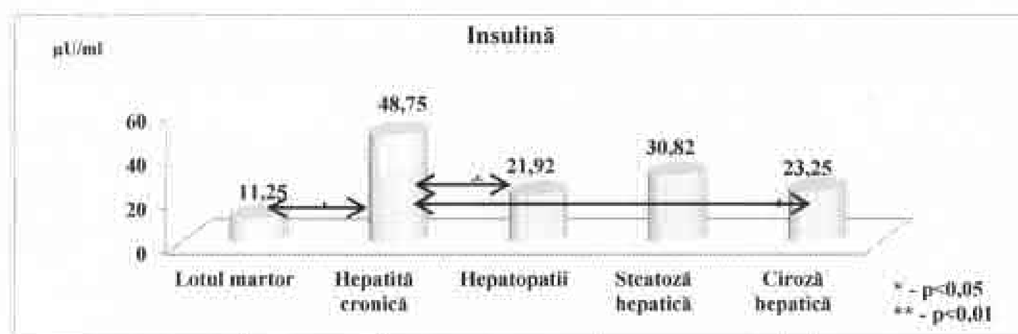


Figura 95. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (Insulină) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

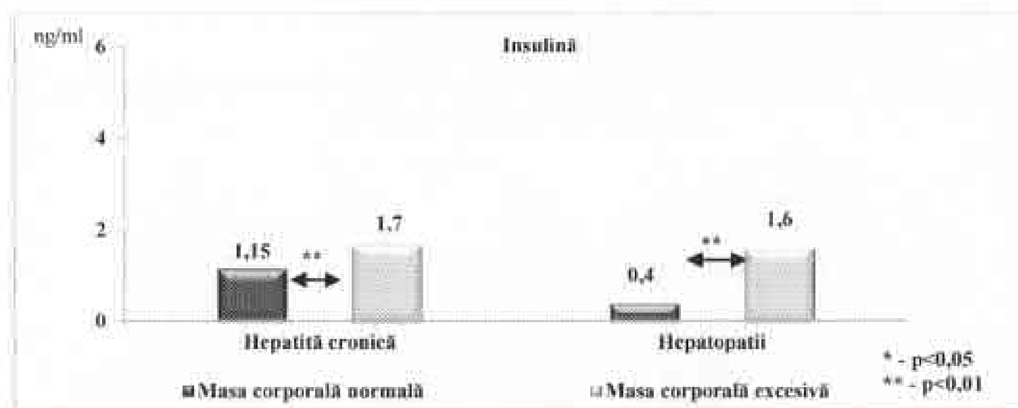


Figura 96. **Indicii funcții endocrine a pancreasului (Insulină) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF în funcție de masa corporală a pacientului**

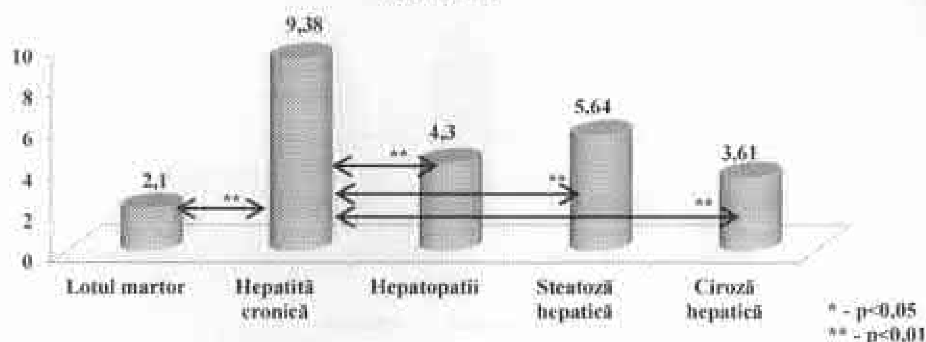


Figura 97. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (HOMA IR) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

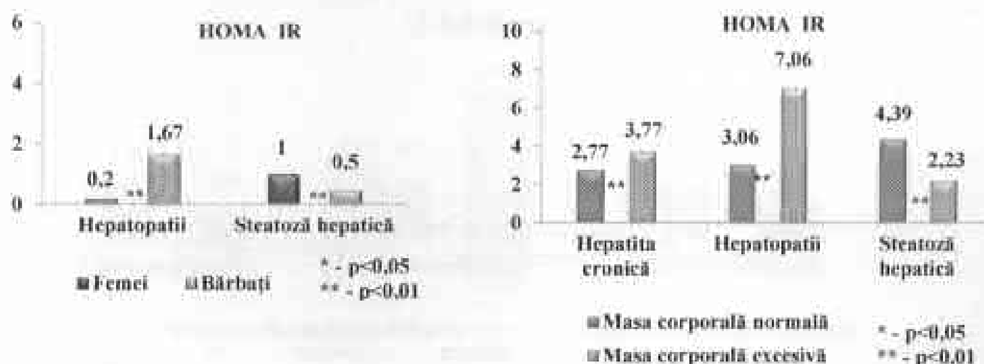


Figura 98. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (HOMA-IR) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF în funcție de gen și masa corporală a pacientului**

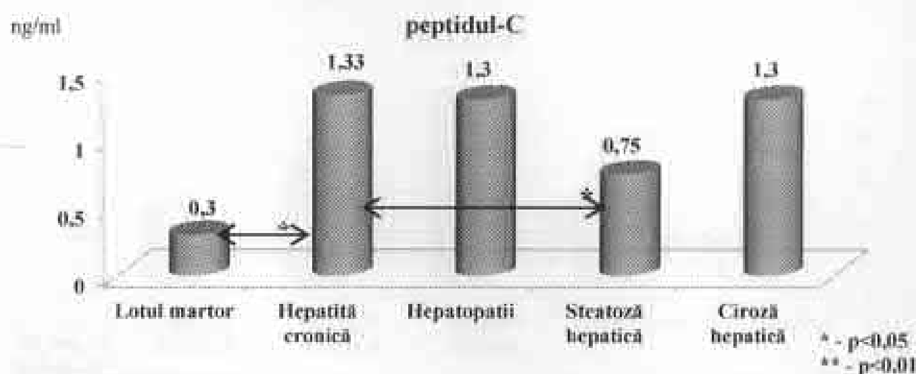


Figura 99. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (peptidul-C) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF**

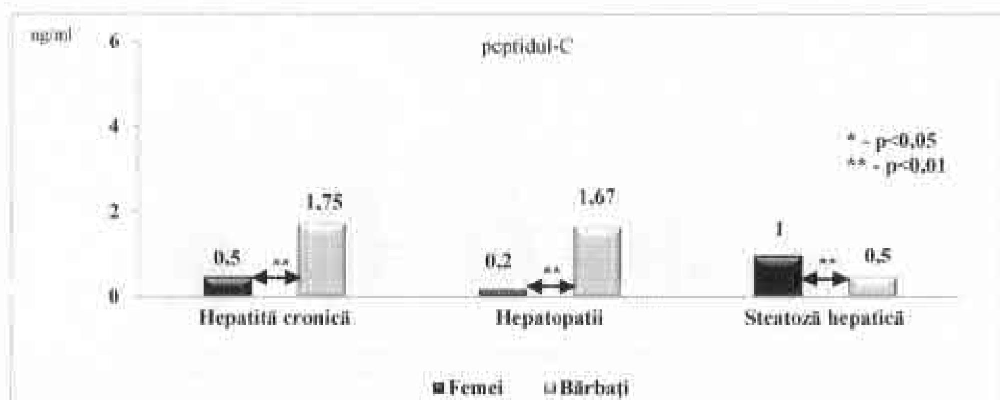


Figura 100. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (peptidul-C) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF în funcție de genul pacientului**

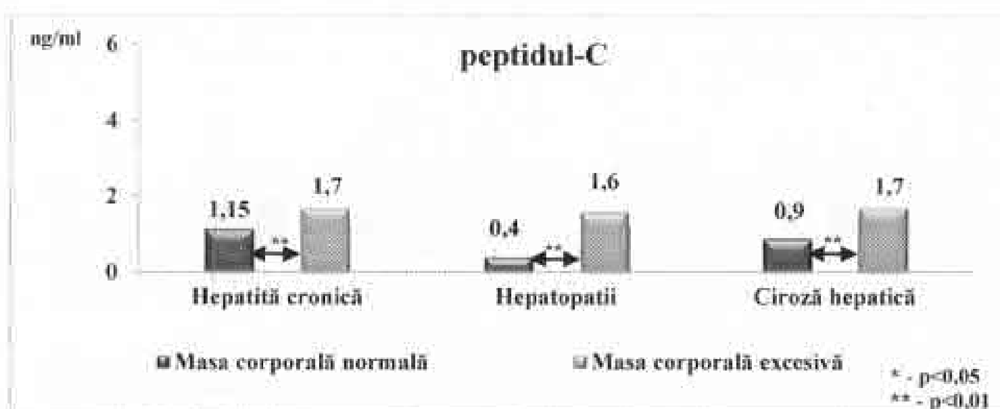


Figura 101. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (peptidul-C) în hepatita cronică în comparație cu alte forme ale BCDF în funcție de masa corporală**

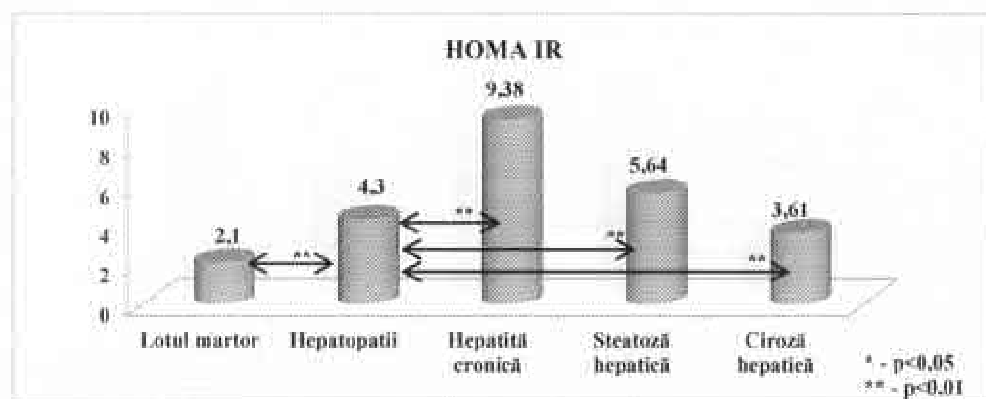


Figura 102. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (HOMA IR) în hepatopatii în comparație cu alte forme ale BCDF**

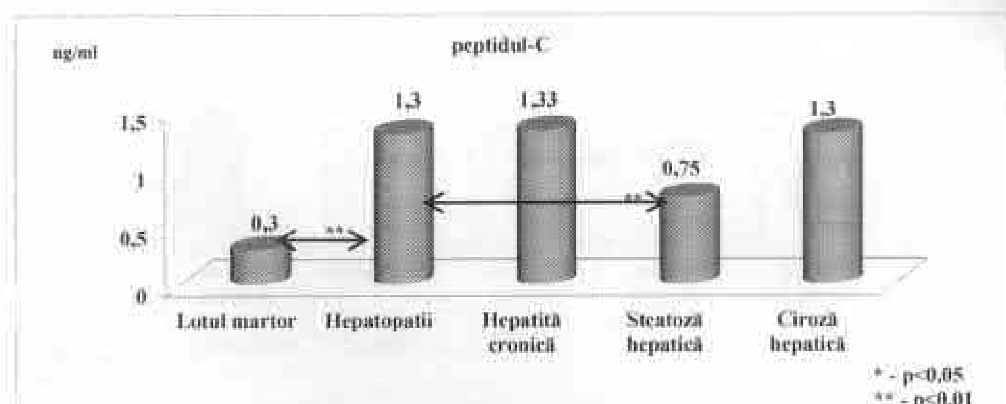


Figura 103. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (peptidul-C) în hepatopatii în comparație cu alte forme ale BCDF**

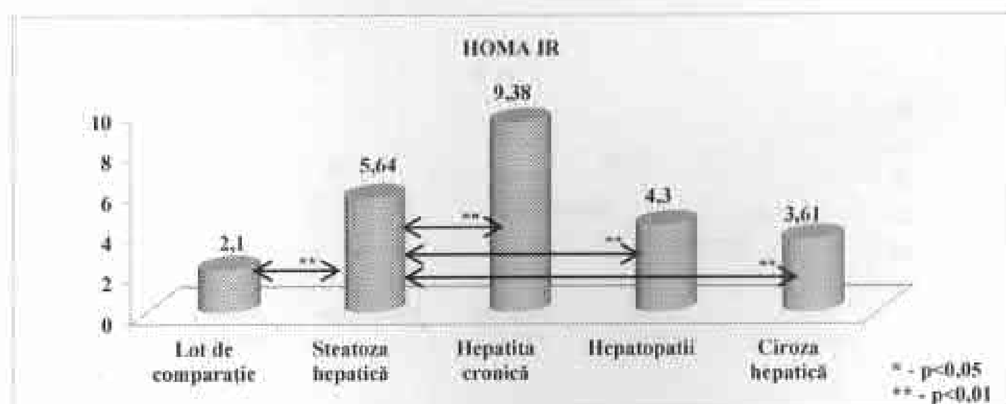


Figura 104. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (HOMA IR) în steatoza hepatică în comparație cu alte forme ale BCDF**

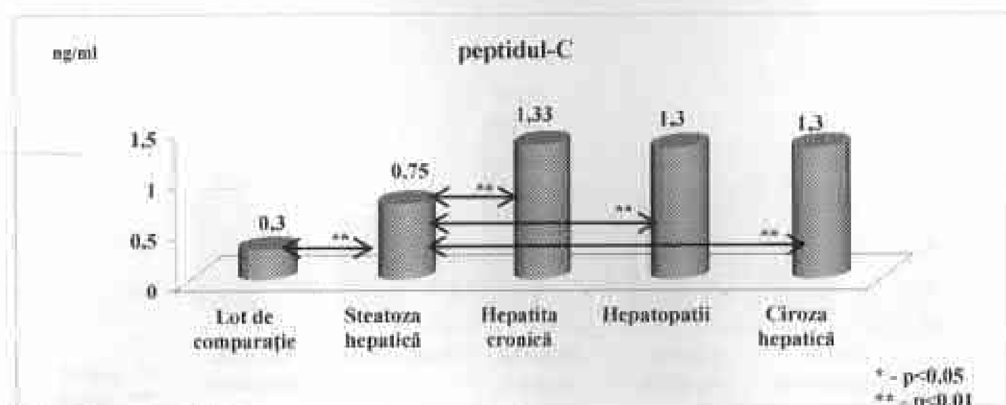


Figura 105. **Indicii funcției endocrine a pancreasului (peptidul-C) în steatoza hepatică în comparație cu alte forme ale BCDF**

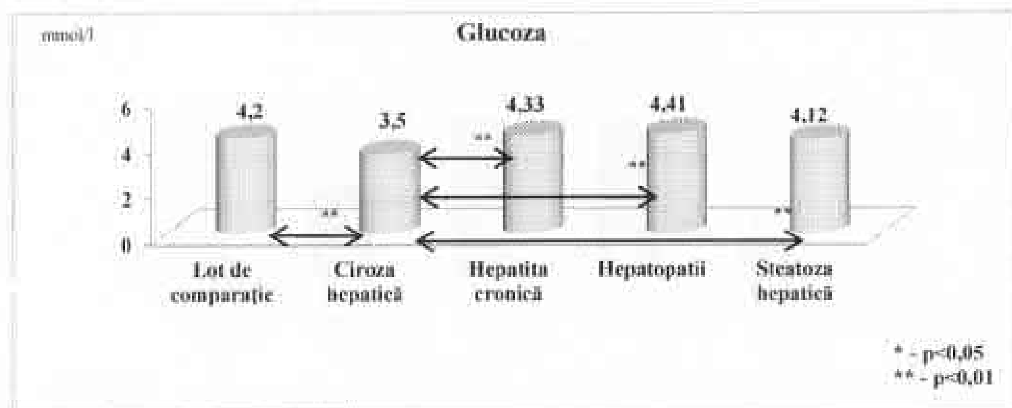


Figura 106. **Indicii funcţiei endocrine a pancreasului (Glucoza) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

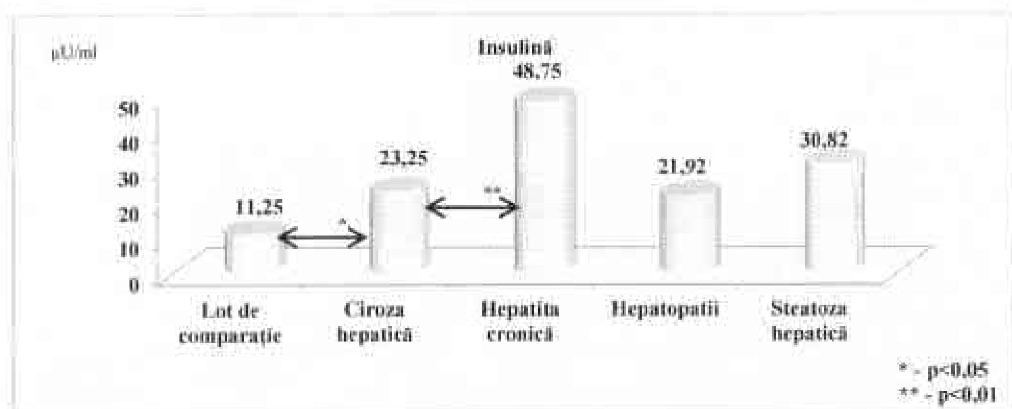


Figura 107. **Indicii funcţiei endocrine a pancreasului (Insulina) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

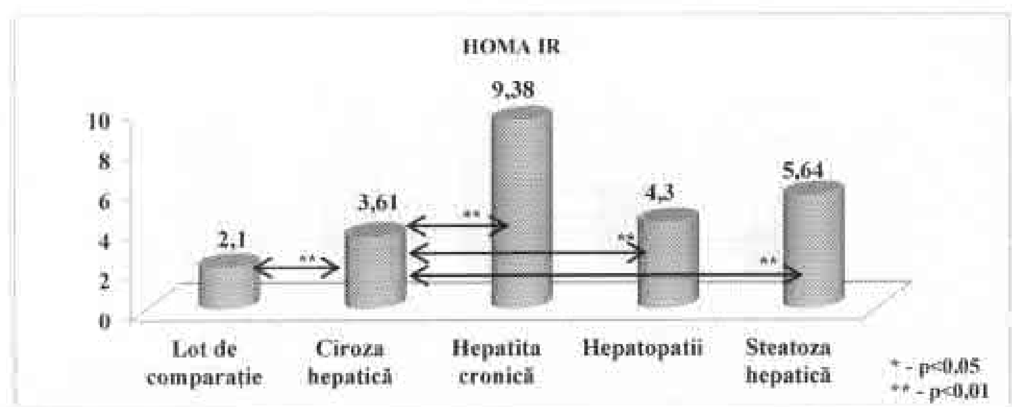


Figura 108. **Indicii funcţiei endocrine a pancreasului (HOMA IR) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**

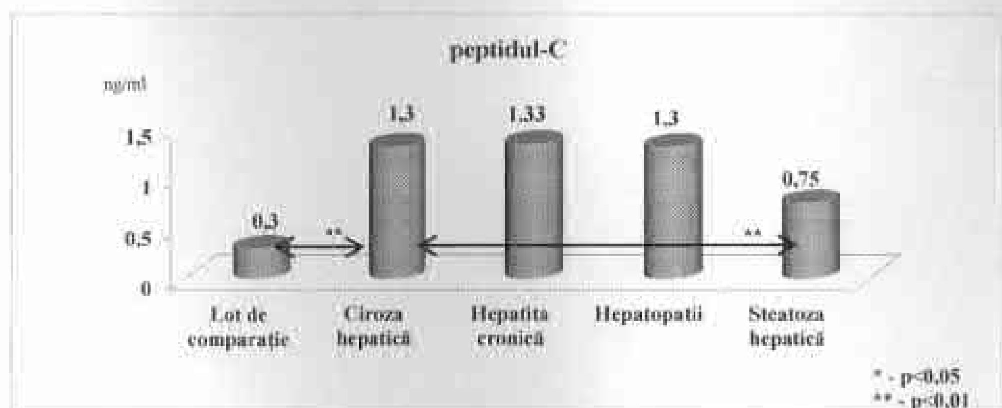


Figura 109. **Indicii funcţiei endocrine a pancreasului (peptidul-C) în ciroza hepatică în comparaţie cu alte forme ale BCDF**